



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

**INDUCCIÓN DE MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS
TRONCALES MESENQUIMALES POR EL FACTOR ESTIMULADOR
DE COLONIAS DE GRANULOCITOS PARA TERAPIA CELULAR:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

DANIELA MICHELLE VILLALOBOS CABRERA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EDELMIRO SANTIAGO OSORIO

ASESORAS:

DRA. ITZEN AGUIÑIGA SÁNCHEZ

DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE203421, por la beca recibida para la realización de la tesis de licenciatura. También a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.

A la UNAM por formarme como universitaria, por darme la oportunidad de vivir experiencias increíbles, por ser mi segunda casa y por acercar el conocimiento a todos.

Al Dr. Edelmiro Santiago Osorio, por su invaluable asesoría y dirección en esta tesis, sus sabios consejos, por su paciencia y tiempo dedicado para la realización y culminación de este trabajo. Así como la confianza que me brindó para pertenecer a su grupo de trabajo, por las oportunidades y experiencias que me brindó.

A la Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez por compartir sus conocimientos, tiempo y paciencia. Por el apoyo experimental y teórico. Y por el armonioso ambiente que creaba en el laboratorio y fuera de él, por todas las experiencias que me brindó y su confianza para pertenecer al laboratorio.

A la Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez, por su tiempo y conocimiento dedicado a resolver las dudas que surgieron durante la realización del trabajo, por sus asesorías constantes y su siempre buena disposición.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez, por su tiempo y conocimientos compartidos, por su interés en formar buenos profesionales.

A los miembros del jurado integrado por el Dr. Edelmiro Santiago, la Dra. Itzen Aguiñiga, la Dra. Martha Sánchez, el Dr. Edgar Ledesma y la Dra. Lourdes Mora quienes, con sus aportaciones y observaciones fue posible realizar esta tesis.

A mis amigos y colegas del laboratorio de hematopoyesis y leucemia: Sac, Malu, Luis, Gaby, Lambarry, Lalo, Jair, Aramiz y Frida por su guía y conocimientos compartidos, por siempre impulsarme y ayudarme, por las horas de trabajo juntos, las risas compartidas y los momentos que creamos. Por ser mi familia del L8.

A todo el laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia, por siempre tener la buena disposición de compartir el conocimiento.

DEDICATORIAS

A mi mamá Yolanda por ser el mejor ejemplo de una mujer amorosa, independiente, responsable, inteligente, perseverante y resiliente, por apoyarme, impulsarme, quererme y cuidarme día con día, por ser mi guía y mi fortaleza, por ayudarme a ser la persona que soy hoy en día. Me llenaste de amor y al mismo tiempo me hiciste fuerte, con todo mi amor y gratitud.

A mi unnie Wen por siempre ser mi cómplice, por apoyarme en cada uno de mis sueños e impulsarme a más, por todo tu cariño y las aventuras que hemos construido juntas y las que están por venir, por ser mi ejemplo y mi pilar.

A mi tía Rosy por ser mi segunda mamá, por todo tu amor, apoyo incondicional, por consentirme, por cantarme cuando estaba triste y cuidarme toda mi vida

Gracias a las tres por lo feliz que soy, por ser mis pilares, por confiar siempre en mí y en mis capacidades, por motivarme y ser mi ejemplo a seguir. Mis logros son gracias a ustedes. Agradezco tener a mujeres como ustedes de inspiración.

A mis tíos y primos por todo su cariño, apoyo, confianza, cuidados y los momentos que hemos compartido en especial a mi tío Jai, mi tía Paola, Car, Fer y Ricky, por tener una familia incondicional.

A mi abuelita Dominga † por enseñarme tantas cosas a través de mi mamá y mis tíos, siento tu amor desde donde estas, siempre estarás conmigo.

A mis abuelos Dionisio †, Alfonso † y Josefina por su amor, apoyo, cuidados y todo lo que me enseñaron.

A mis mejores amigas Ximena y Sam por quedarse a mi lado en los buenos y malos momentos, por su amor, por impulsarme a lograr mis metas y apoyarme incondicionalmente.

A mis amigos por formar parte de mi vida, por todos los maravillosos momentos que compartimos, brindarme su amistad y ayuda incondicionalmente.

A Doggy mi compañero de vida por traer alegría y felicidad a la casa y todo el amor que nos da.

Y no menos importante, a mí por los momentos de dificultad superados.

Índice

I. Resumen.....	7
II. Introducción.....	9
III. Marco teórico.....	10
III.1 Revisiones Sistemáticas	10
III.1.1 Sesgo.....	11
III.1.2 Riesgo de sesgo y calidad	12
III.1.3 Evaluación de la calidad de la evidencia.....	13
III.2 Meta-análisis	13
III.2.1 Heterogeneidad	14
III.2.2 Sesgos de publicación.....	14
III.2.3 Análisis de resultados.....	15
III.3. Células Troncales	15
III.3.1. Uso de células troncales en la medicina	17
III.3.2. Desafíos relacionados con la terapia con células troncales	17
III.4 Células troncales mesenquimales.....	18
III.4.1 Fuentes: invasivas y no invasivas.....	21
III.4.2 Aplicación biomédica de las células troncales mesenquimales.	22
III.4.3 Ventajas y limitaciones de las terapias con MSCs	24
III.5 Movilización	25
III.5.1 Movilizadores de MSC.....	25
III.5.2 G-CSF en la movilización de MSC	28
III.6 Medicina regenerativa.....	29
IV. Planteamiento del problema	30
V. Objetivos	31
V.1 Objetivo general.....	31
V.1.1 Objetivos particulares.....	31
VI. Métodos.....	31
VI.1 Criterios de inclusión	31
VI.2 Criterios de exclusión.....	31
VI.3 Palabras clave y estrategia de búsqueda	31
VI.4 Selección de estudios	32
VI.5 Extracción de datos	33
VI.6 Evaluación del riesgo de sesgo.....	33

VII. Resultados	33
VII.1. Selección de estudios	33
VII.2. Características de los estudios incluidos	34
VII.3. Evaluación del riesgo de sesgo	37
VII.4. Análisis cualitativo	38
VII.5. Medición de la movilización de MSCs	39
VIII. Discusión	40
VIII.1 Implicaciones en la investigación	43
VIII.2 Limitaciones de la investigación	43
IX. Conclusiones	44
X. Perspectivas	44
XI. Referencias	45
XII. Anexos	51
I. Formato ROBINS-I	51
II. Lista de verificación PRISMA	52
III. Lista de artículos descartados	54

Lista de abreviaturas:

MSC: Células troncales mesenquimales
HSC: Células troncales hematopoyéticas
G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos
RS: Revisión sistemática
MA: Meta-análisis
BM: Médula ósea
PB: Sangre periférica
CFU-F: Unidades formadoras de colonias de fibroblastos
BMSC: Células troncales mesenquimales derivadas de médula ósea
PB-MSC: Células troncales mesenquimales de sangre periférica
M-PRP: Plasma rico en plaquetas movilizado
PRP: Plasma rico en plaquetas
cBMA: Médula ósea tratada con G-CSF
DMEM: Medio Eagle modificado de Dulbecco
FMB: Microperlas de fibrina
FBS: Suero fetal bovino
FCS: Suero fetal de ternera
DMEM/F12: Medio Eagle modificado de Dulbecco: mezcla de nutrientes F-12
 α MEM: Medio mínimo esencial alfa
TGF- β 3: Factor de crecimiento transformante beta 3

I. Resumen

Introducción: Las células troncales mesenquimales (MSCs), constituyen una población de células con capacidad de autoregeneración, capacidad de proliferación ilimitada, adicional a la capacidad de comprometimiento y diferenciación por lo menos hacia tres tipos de poblaciones; condrocitos, adipocitos, osteoblastos. Aunque en condiciones de estímulos apropiados, pueden generar células derivadas del ectodermo o endodermo. Esta característica las distingue como células de gran potencial para la regeneración de diversos tejidos dañados, por lo que se les considera ideal para la terapia celular. La mayor fuente de células troncales mesenquimales autólogas es la médula ósea y su uso es muy eficiente en la terapia celular, pero su extracción es muy invasiva ya que se emplea aspirado de médula ósea. Una alternativa para obtenerlas es mediante el uso de agentes movilizadores para su colección en sangre mediante aféresis. Es ampliamente conocido que el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es un buen movilizador de células troncales hematopoyéticas (HSC) y troncales mesenquimales (MSC), sin embargo, no se ha realizado una revisión sistemática del papel que juega el G-CSF en la movilización de MSCs para su uso en la terapia celular. **Objetivo:** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la evidencia del efecto del G-CSF sobre la movilización de MSCs de médula ósea a sangre periférica a través de una revisión sistemática. **Método:** Se realizó una búsqueda de artículos en las bases científicas de PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS, sin restricción de tiempo y TESIUNAM. En este sentido, las palabras clave utilizadas fueron: *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF, Filgrastim, Neupogen) AND *mobilization* AND *mesenchymal stem cells* (*stromal cells, no hematopoietic stem cells, MSC*) AND *cell therapy*. Se utilizaron los términos booleanos "AND", "OR" y "NOT". La búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos y se obtuvieron 578 artículos, 111 en PubMed, 224 en Scopus, 103 en Web of Science, 1 en SciELO, 138 en LILACS y 1 en TESIUNAM, de los cuales, 81 fueron analizados para decidir su elegibilidad. Finalmente 4 cumplieron con los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo (revisión sistemática). **Resultados:** Lund afirma que antes de la administración de G-CSF no hay MSCs en sangre periférica y después de la administración sí. De Felice y Anz no encontraron efecto de movilización ni antes ni después de la administración de G-CSF, por su parte Kassis apoya la idea de Lund al encontrar MSCs movilizadas. De los cuatro estudios evaluados para su calidad de riesgo de sesgo, dos de estos cumplieron con los criterios de confiabilidad más alta. Asimismo, un estudio fue de confiabilidad moderada y un estudio su confiabilidad fue limitada. **Conclusiones:** Aún es un hecho controversial el uso de G-CSF y su efecto como movilizador de MSCs de médula ósea a sangre periférica en adultos clínicamente sanos, dos sostienen que sí, otros dos que no. Se requieren más estudios y uniformizar metodologías para la movilización.

Palabras Clave: Células troncales mesenquimales, movilización, filgrastim, terapia celular.

Abstract

Introduction: Mesenchymal stem cells (MSCs), constitute a population of cells with self-regeneration capacity, unlimited proliferation capacity, in addition to the capacity for commitment and differentiation towards at least three types of populations; chondrocytes, adipocytes, osteoblasts. Although under conditions of appropriate stimuli, they can generate cells derived from the ectoderm or endoderm. This characteristic distinguishes them as cells with great potential for the regeneration of various damaged tissues, which is why they are considered ideal for cell therapy. The greatest source of autologous mesenchymal stem cells is bone marrow and their use is very efficient in cell therapy, but very invasive methods are used. An alternative to obtain them is using mobilizing agents for their collection in blood by means of apheresis. It is widely known that granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a good mobilizer of hematopoietic stem cells (HSC), however, a systematic review of the role that G-CSF plays in the mobilization of hematopoietic stem cells (HSC) has not been carried out. MSCs for use in cell therapy. **Objective:** To present a synthesis of knowledge on the evidence of the effect of G-CSF on the mobilization of MSCs from bone marrow to peripheral blood through a systematic review. **Method:** A search for articles was carried out in the scientific bases of PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS, without time restrictions and TESIUNAM. In this sense, the keywords used were *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF, Filgrastim, Neupogen) AND *mobilization* AND *mesenchymal stem cells* (*stromal cells, non-hematopoietic stem cells, MSC*) AND *cell therapy*. The Boolean terms "AND", "OR" and "NOT" were used. The search was adapted to each of the databases and 578 articles were obtained, 111 in PubMed, 224 in Scopus, 103 in Web of Science, 1 in SciELO, 138 in LILACS and 1 in TESIUNAM, of which 81 were analyzed to decide your eligibility. Finally, 4 met the eligibility criteria for the qualitative analysis (systematic review). **Results:** Lund affirms that before the administration of G-CSF there are no MSCs in peripheral blood and after the administration there are. De Felice and Anz found no mobilization effect before or after G-CSF administration, while Kassis supports Lund's idea by finding mobilized MSCs. Of the four studies assessed for their risk of bias quality, two of these met the highest reliability criteria. Likewise, one study was of moderate reliability and one study its reliability was limited. **Conclusions:** The use of G-CSF and its effect as a mobilizer of MSCs from bone marrow to peripheral blood in clinically healthy adults is still controversial, since there are discrepancies between the authors as to whether the cells that are mobilized are MSCs.

Keywords: *Mesenchymal stem cells, mobilization, filgrastim, cell therapy.*

II. Introducción

El producto medicinal que contiene células es conocido como terapia celular el cual se inyecta en el paciente, como ocurre en el trasplante de médula ósea también conocido como trasplante de células troncales hematopoyéticas y otro ejemplo es la terapia a base de células troncales mesenquimales (MSCs por sus siglas en inglés). Las células troncales mesenquimales, constituyen una población de células con capacidad de autoregeneración, capacidad de proliferación ilimitada, adicional a la capacidad de comprometimiento y diferenciación por lo menos hacia tres tipos de poblaciones; condrocitos, adipocitos, osteoblastos, todas de la capa embrionaria mesodérmica, aunque en condiciones de estímulos apropiados, pueden generar células derivadas del ectodermo o endodermo. Esta característica las distingue como células de gran potencial para la regeneración de diversos tejidos dañados, por lo que se les considera ideal para la terapia celular. Las MSCs pueden ser obtenidas del mismo paciente (autólogas) o de donadores (exógenas). La mayor fuente de células troncales mesenquimales autólogas es la médula ósea y su uso es muy eficiente en la terapia celular, pero se utilizan métodos muy invasivos. Una alternativa para obtenerlas es mediante el uso de agentes movilizadores para su colección en sangre mediante aféresis. Aunque es ampliamente conocido que el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es un buen movilizador de células troncales hematopoyéticas (HSC) y de MSC, sin embargo, no se ha realizado una revisión sistemática del papel que juega el G-CSF en la movilización de MSCs para su uso en la terapia celular. En esta revisión se analizará el G-CSF como agente movilizador eficiente de MSCs en adultos sanos. Es necesario tener un conocimiento preciso respecto a los diferentes estudios realizados sobre esta temática, por lo que una de las mejores estrategias metodológicas para este objetivo es la realización de revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis, acorde con los lineamientos internacionales de PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Por tal motivo, el propósito de la presente revisión sistemática es presentar una síntesis analítica cualitativa y cuantitativa (meta-análisis), del papel del G-CSF como movilizador de MSC acorde con la metodología PRISMA.

III. Marco teórico

III.1 Revisiones Sistemáticas

Al realizar una investigación, uno de los procesos principales y más complejos es la búsqueda de información, la enorme y creciente cantidad de información representa un reto para los investigadores ya que se enfrentan a una gran cantidad de artículos y sitios web que a menudo ofrecen información poco clara, incompleta o contradictoria debido a diferencias en el enfoque de la intervención, las expectativas de los resultados o el uso de distintas herramientas de medición [1]. Las revisiones sistemáticas (RS) son estudios secundarios que buscan responder una pregunta de investigación para lo cual se realiza una búsqueda exhaustiva de la evidencia disponible y sintetiza los resultados encontrados en dichas investigaciones. Este procedimiento requiere de una metodología crítica, transparente y reproducible por lo que son consideradas como el pilar para el proceso de toma de decisiones basadas en evidencia [2]

El término de revisiones sistemáticas se han utilizado por más de 30 años y son una evaluación exhaustiva, protocolizada, sistemática y explícita de la literatura a partir de una pregunta clara de investigación y usualmente están enfocadas en la efectividad de las intervenciones [1][3]. Son investigaciones originales cuya unidad de análisis son los estudios o investigaciones primarias; son datos más que pacientes, y por este motivo también es considerada como investigación secundaria, pero siempre debe ser considerada una investigación original. Las RS han tenido un incremento exponencial en las últimas décadas, dado que son un apoyo fundamental para la toma de decisiones tanto en el área clínica como en otras áreas [3].

Las RS surgen debido al incremento exponencial de la información, para facilitar un estudio que analice críticamente los resultados y discrimine los que pueden ser útiles en la práctica clínica [4]. Las RS refuerzan los vínculos entre la investigación médica y la atención óptima a la salud de los pacientes [5].

Las RS son imprescindibles para elaborar guías de práctica clínica basadas en evidencia y pueden ser utilizadas para tomar decisiones en temas de salud. [4]. Las revisiones sistemáticas son una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible hasta ese momento. La evidencia se reúne de manera metódica, por lo que es necesario establecer criterios de inclusión y exclusión con el fin de responder de forma clara a la pregunta de investigación específica; realizar una búsqueda exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes en bases de datos formales y en medios de difusión no ordinarios de publicación comercial conocidos como literatura gris; selección de acuerdo a los criterios explícitos y reproducibles, síntesis de los datos obtenidos e interpretación de resultados con el fin de llegar a conclusiones válidas y objetivas sobre la pregunta de investigación [6]. Para llevar a cabo una buena revisión sistemática la selección de los estudios mediante la lectura de títulos y resúmenes deberá ser por pares [4]. Las RS deben cumplir con los criterios de la declaración PRISMA, la cual fue propuesta en 2009 y actualizada en 2020 [7].

Las revisiones sistemáticas surgieron por diferentes las razones, las tres principales son:

Incremento exponencial de la información: Todos los días aumenta el número de estudios de investigación que se publican, lo cual hace necesario disponer de documentos en los que se sintetice, ordenadamente y bajo un criterio científico, el estado del conocimiento sobre un tema específico.

Capacidad para el análisis crítico de la investigación publicada: No todo el personal de salud está capacitado para analizar críticamente los estudios de investigación, a fin de discriminar los que puedan ser útiles en la práctica clínica, o bien, para identificar si la calidad es apropiada para sustentar las conclusiones. Quienes realizan revisiones sistemáticas deben ser expertos en la evaluación de la calidad de las investigaciones.

Aumentar el tamaño de muestra: Al sumar los resultados de varias investigaciones iguales o muy similares, aumenta el número de participantes. En un número importante de estudios, al no comprobar fehacientemente las hipótesis, se argumenta que para alcanzar los resultados deseados “se requieren más estudios...”, o bien “un tamaño de muestra mayor...” Cuando se realiza un metaanálisis, se está en posibilidad de recrear un estudio con mayor número de participantes, para poder comprobar dichas hipótesis [4]

La Colaboración Cochrane es la organización más importante en cuanto a la metodología para realizar revisiones sistemáticas, ya que continuamente está evaluando los procesos para lograr que este tipo de investigación tenga la mayor calidad. Además, debido a que es una organización sin fines de lucro, los resultados de estas investigaciones no están influidos por aspectos económicos ni políticos [4].

III.1.1 Sesgo

En un estudio clínico, un sesgo es un error sistemático o desviación de la verdad en los resultados que puede llevar a subestimar o sobreestimar el efecto de una intervención. Sin embargo, puede ayudar a explicar la variación de resultados [5].

Los sesgos pueden variar en cuanto a magnitud: algunos son pequeños (y triviales comparados con el efecto observado) y algunos son significativos (de manera que un hallazgo evidente se puede deber completamente a un sesgo). Habitualmente no es posible conocer hasta qué grado los sesgos han afectado los resultados de un estudio concreto, aunque existe evidencia empírica de buena calidad de que defectos específicos en el diseño, la realización y el análisis de los ensayos clínicos aleatorizados dan lugar a sesgo. Es más apropiado considerar el riesgo de sesgo debido a que los resultados de un estudio pueden de hecho no estar sesgados a pesar de los defectos metodológicos. Las diferencias en los riesgos de sesgo pueden ayudar a explicar la variación en los resultados de los estudios incluidos en una revisión sistemática. Es más probable que los estudios más rigurosos produzcan resultados que estén más cerca de la verdad. El sesgo no se debería confundir con la imprecisión. El sesgo se refiere al error sistemático, lo que significa que múltiples replicaciones del mismo estudio lograrían como promedio una respuesta errónea. La imprecisión se refiere al error aleatorio, lo que significa que múltiples replicaciones del estudio producirán diferentes estimaciones del efecto

debido a la variación de la muestra, incluso si como promedio produjeran la respuesta correcta. Los resultados de los estudios más pequeños están sujetos a una mayor variación de la muestra, por lo que son menos precisos.

Una clasificación útil de los sesgos es la siguiente:

El sesgo de selección hace referencia a las diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan. La única fortaleza de la asignación al azar es que, si se logra de forma exitosa, evita el sesgo de selección en la asignación de las intervenciones a los participantes.

El sesgo de realización hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en la asistencia que se dispensa o bien en la exposición a otros factores además de las intervenciones de interés. Después del reclutamiento en el estudio, el cegamiento (o enmascaramiento) de los participantes y el personal del estudio puede reducir el riesgo de que el conocimiento de qué intervención se recibió, en lugar de la propia intervención, afecte los resultados. El cegamiento efectivo también puede asegurar que los grupos comparados reciban una cantidad similar de atención, tratamiento secundario e investigaciones diagnósticas. Sin embargo, el cegamiento no siempre es posible.

El sesgo de desgaste hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en los abandonos del estudio. Estos comportan la notificación de los datos de desenlace incompletos. Hay dos razones para los abandonos o los datos de desenlace incompletos en los ensayos clínicos. Las exclusiones se refieren a situaciones en las que algunos participantes son omitidos de los análisis, a pesar de que los datos sobre sus resultados están disponibles. El desgaste hace referencia a situaciones en las que los datos sobre los resultados no están disponibles.

El sesgo de detección hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en la forma en que los resultados fueron obtenidos. El cegamiento (o enmascaramiento) de los evaluadores puede reducir el riesgo de que conocer qué intervención se recibió, más que la propia intervención, afecta en la medida de los resultados. El cegamiento de los evaluadores puede ser especialmente importante para valorar variables de resultado subjetivas

El sesgo de notificación hace referencia a las diferencias sistemáticas entre los resultados presentados y los no presentados. En un estudio publicado es más probable que se describan los análisis con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención que los que presentan diferencias no significativas. Este tipo de “sesgo de publicación dentro del estudio” se conoce habitualmente como sesgo de notificación selectivo y puede ser uno de los sesgos más importantes que afecten los resultados de los estudios individuales [8].

III.1.2 Riesgo de sesgo y calidad

El sesgo se puede diferenciar de la calidad. La frase “evaluación de la calidad metodológica” se ha utilizado ampliamente en el contexto de los métodos de las revisiones sistemáticas para referirse a la evaluación crítica de los estudios incluidos. El término indica una investigación del grado en el cual los autores del estudio realizaron su investigación con los estándares más altos posibles [8].

III.1.3 Evaluación de la calidad de la evidencia

Existen herramientas disponibles para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos dentro de una revisión sistemática, de las cuales la mayoría son escalas que se les otorga una puntuación compuesta por varios componentes de calidad, como la escala de Alejandro Jadad, la guía para la evaluación de estudios JAMA, la herramienta GRANDE y la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. En cada escala se obtiene una puntuación, un resumen y sirven para diferentes tipos de estudio [9].

La herramienta recomendada por la Colaboración para evaluar el riesgo de sesgo no es una escala ni una lista de verificación. Es una evaluación basada en dominios, en la cual las evaluaciones críticas se realizan de forma separada para diferentes dominios. Cada dominio incluye uno o más ítems específicos en una tabla de "Riesgo de sesgo". Dentro de cada ítem, la primera parte de la herramienta incluye la descripción de lo que sucedió en el estudio. La segunda parte de la herramienta incluye la asignación de una valoración con relación al riesgo de sesgo para ese ítem. Esto se logra al asignar una valoración de 'Bajo riesgo' de sesgo, 'Alto riesgo' de sesgo o 'Riesgo poco claro' de sesgo [8].

Para evaluar la calidad de estudios de intervención no aleatorizados se utiliza la herramienta de riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorios (ROBINS-I, por sus siglas en inglés), la cual es una herramienta propuesta por Cochrane con un enfoque integral y estructurado acerca de cómo el sesgo puede influir en los efectos estimados en este tipo de estudios. Esta herramienta se caracteriza por la especificación del ensayo objetivo y el efecto de interés, el uso de preguntas de señalización para informar juicios de riesgo de sesgo y evaluaciones dentro de dominios de sesgo [10]. La herramienta de Cochrane evalúa el riesgo de sesgo a través de dominios, para cada dominio, el riesgo de sesgo se puede calificarse como alto, bajo, o poco claro; categorías que son representadas por los colores rojo, verde y ámbar, respectivamente [2]. El análisis de la calidad de los estudios incluidos es un aspecto relevante en toda revisión sistemática. En la actualidad, la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo es la utilizada por la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos [4].

III.2 Meta-análisis

El Meta-análisis fue descrito en 1976 por Gene Glass, proviene del griego «meta» (después de) y «análisis» (descripción o interpretación), por lo que consiste en el análisis estadístico de la recolección de resultados extraídos desde estudios primarios o individuales, con la finalidad de integrar los hallazgos obtenidos, combinan los resultados numéricamente de dos o más estudios primarios independientes con características similares o comparables en cuanto a la intervención, participantes de los estudios y las variables de resultado estudiada, resumiéndolos para dar un resultado final que permite ponderar los resultados obtenidos en distintos artículos del mismo tema (validez externa), obtener estimaciones con mayor poder estadístico al aumentar el tamaño de muestra y más precisas [1][6][11]. El meta-análisis es una extensión de la revisión sistemática que incorpora una combinación estadística de los estudios que se han relacionado con

la hipótesis de investigación, existen dos modelos para combinar estadísticamente los resultados: el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios. El primero asume que el efecto del tratamiento es constante en todos los estudios, mientras que el segundo asume que sigue una distribución al azar entre los distintos estudios. En otras palabras, el modelo de efectos fijos asume que solo hay una fuente de variabilidad en los resultados (la del estudio), mientras que el modelo de efectos aleatorios introduce una segunda fuente de variación entre los estudios. Las principales ventajas del meta-análisis son, aumentar el poder estadístico debido al aumento de tamaño de la muestra, mejorar las estimaciones del tamaño del efecto, resolver la incertidumbre cuando se producen resultados contradictorios, y mejorar la generalización de los resultados [12][13].

III.2.1 Heterogeneidad

Si un grupo de estudios evalúan la misma pregunta PICO, se espera que los resultados sean similares entre sí, aunque es de esperar que debido al azar encontremos cierta variabilidad entre sus resultados. Sin embargo, una variabilidad muy grande puede deberse a variabilidad clínica (referida a diferencias en las características de la población, en los tipos de intervenciones, en los cuidados recibidos por el grupo de comparación, o en las mediciones de los desenlaces) y/o a variabilidad metodológica (referida a las diferencias en el diseño y en la ejecución [2]).

La heterogeneidad es la interpretación estadística de la variabilidad entre los efectos de dos o más estudios, se refiere al hecho de que, una vez ponderados los resultados de los estudios individuales (el efecto de la intervención) difieren entre sí, más de lo que esperado por el azar. En otras palabras, ya sea por diferencias en el tipo de diseño empleado, métodos empleados para la recogida de información, tipo de análisis utilizado y/o en las características de la población de estudio, el efecto de la intervención fue «diferente» en cada uno de ellos [13].

Existen varios estadísticos para cuantificar la heterogeneidad. Los más comunes son el estadístico Q, el H y el I². El más fácil de interpretar es el I². Indica la proporción de la variabilidad observada en el efecto de la intervención (entre estudios) que se debe a heterogeneidad entre los estudios y no al azar. Se suele considerar que, si es del 25%, hay poca heterogeneidad; del 50%, moderada, y del 75%, alta. Para la presentación gráfica de los resultados del MA se emplea el diagrama de árbol (*forest plot*). Este tipo de gráfico muestra los datos de los estudios individuales junto con una representación del peso estadístico de cada estudio en relación con los intervalos de confianza y el error estándar de la media [13].

III.2.2 Sesgos de publicación

El sesgo de publicación es aquel en donde existe la tendencia a publicar únicamente resultados favorables, es decir aquellos con datos estadísticamente significativos y a favor de la hipótesis; por lo que la no publicación de datos con efectos nulos o

negativos puede llevar a la sobreestimación de los efectos en los estudios lo que afecta la práctica clínica basada en la evidencia. Para minimizar el riesgo de sesgo de publicación se ha propuesto el registro y publicación de los protocolos de investigación con la finalidad de evitar la modificación de los resultados una vez iniciada la investigación [14].

El *Funnel Plot* o diagrama de embudo es un diagrama de puntos que relaciona cada estudio con la medida de su tamaño del efecto (eje X) en relación con su tamaño de muestra o error estándar (eje Y). Este tipo de gráfico se utiliza para intentar controlar el sesgo de publicación, dado que si se encuentra una gráfica asimétrica se sugiere que hubo una inclusión preferencial de estudios publicados, con resultados positivos, con gran tamaño de muestra; de esta manera las conclusiones de la revisión deben tomarse cuidadosamente [3]

III.2.3 Análisis de resultados

Existen múltiples programas estadísticos en el mercado. Entre los más nombrados está *Review Manager* (), que es un *software* estadístico creado por la Colaboración Cochrane para la realización de RS y la generación de MA; tiene la ventaja de permitir el desarrollo completo de la RS, así como el MA. Entre otros programas se encuentra Stata®, un programa estadístico supremamente poderoso, al cual le agregaron algunos *plug-ins* para realizar análisis de efectos fijos, aleatorios, metarregresión, entre otros elementos. Los programas R®, Comprehensive Meta-Analysis® (CMA), WinBugs®, OpenMetaAnalyst®, Metadisc®, entre otros, son utilizados con excelentes resultados [3]

Los resultados del MA, por lo general, se muestran en diagramas agradables a la vista y de buena calidad como lo son el *forest plot* su inspección permite obtener una visión global de los resultados y el grado de heterogeneidad existente entre los tamaños del efecto individual [6]. Se utiliza el *forest plot* para la diferencia de proporciones cuando el resultado del estudio es dicotómico (por ejemplo, enfermo o no enfermo). Hoy en día el *software* Rev Man realiza distintos análisis y se puede calcular razón de momios (RM) o *odds ratio* (OR) cuando se comparan estudios transversales y casos y controles. En el caso de cohortes y ensayos clínicos, se calculan los riesgos relativos (RR). También se pueden hacer cálculos usando la reducción absoluta del riesgo (RAR). Recientemente se han incorporado análisis para estudios de seguimiento, en los que la medida de asociación es el *hazard ratio* (HR), el cual es producto de estudios de supervivencia. El método estadístico que usan estos análisis tiene su base estadística en la χ^2 , por medio de la cual se considera lo observado frente a lo esperado [15]

III.3. Células Troncales

Las células troncales se pueden definir como células no especializadas del cuerpo responsables de la base de recambio celular de todos y cada uno de los órganos y tejidos del cuerpo humano, están presentes en las etapas embrionaria, fetal y adulta de la vida [16][17]. Tienen dos características definitorias: capacidad de renovarse indefinidamente produciendo nuevas células troncales, así como la capacidad de

diferenciarse, al mismo tiempo, en células hijas especializadas que pueden realizar funciones específicas. Estas dos características están gobernadas por señales extracelulares acopladas a cascadas de señalización intracelular [18].

Las células troncales se pueden clasificar basados en el potencial de diferenciación: Las células troncales totipotentes son capaces de dividirse y diferenciarse en células de todo el organismo, la totipotencia tiene el mayor potencial de diferenciación y permite que las células formen estructuras embrionarias y extraembrionarias. Un ejemplo de una célula totipotente es el cigoto. Estas células pueden convertirse más tarde en cualquiera de las tres capas germinales o formar una placenta.

Las células troncales pluripotentes forman células de todas las capas germinales, pero no forman estructuras extraembrionarias. Un ejemplo de este tipo de células son las células troncales embrionarias.

Las células troncales multipotentes tienen la habilidad de diferenciarse en todos los tipos celulares dentro de una misma capa germinal y tienen un espectro de diferenciación más estrecho que las pluripotentes, pero pueden especializarse en células discretas de líneas celulares específicas, un ejemplo son las células troncales hematopoyéticas (HSC) que puede convertirse en varios tipos de células sanguíneas. Después del comprometimiento como inicio del camino de diferenciación, una célula troncal hematopoyética se convierte en una célula oligopotente. Sus capacidades de diferenciación se restringen entonces a las células de su linaje [16].

Por último, están las células troncales unipotentes las cuales se caracterizan por tener las capacidades de diferenciación más estrechas a un solo tipo de tejido y la propiedad especial de dividirse repentinamente. Esta última característica las convierte en un candidato prometedor para uso terapéutico en la medicina regenerativa. Estas células solo pueden formar un tipo de célula, por ejemplo, los dermatocitos [16].

Las señales que influyen en el proceso de especialización de las células troncales se pueden dividir en externas, como el contacto físico entre las células o la secreción química del tejido circundante, e internas, que son señales controladas por genes en el ADN [16].

También pueden clasificarse según su origen en: Células troncales embrionarias las cuales son pluripotentes, derivadas de la masa interna del blastocisto, una etapa del embrión previo a la implantación, 5-6 días después de la fertilización. Estas células pueden diferenciarse en tejido de las 3 capas germinales primarias (endodermo, mesodermo y ectodermo), pero también pueden mantenerse en un estado indiferenciado durante un período prolongado en cultivo [17].

Células troncales adultas se derivan de tejido adulto. Los ejemplos incluyen MSC, así como células troncales derivadas de tejido placentario, como las células epiteliales del amnios humano. Se ha demostrado que estas células son antiinflamatorias y aumentan la reparación de lesiones en modelos animales. Tienen una capacidad de diferenciación limitada, aunque estas células se han diferenciado en tejido de diferentes capas de células germinales *in vitro* [17].

Las células troncales adultas son una ventaja, ya que las células autólogas no plantean problemas de rechazo ni controversias éticas. Las células troncales adultas podrían obtenerse de todos los tejidos de las 3 capas germinales, así como de la placenta [17].

III.3.1. Uso de células troncales en la medicina

Las células troncales tienen un gran potencial para convertirse en uno de los aspectos más importantes de la medicina. Muchas condiciones médicas graves, como defectos de nacimiento o cáncer, son causadas por una diferenciación o división celular inadecuada. En la actualidad, son posibles varias terapias con células troncales, entre las que se encuentran los tratamientos para la lesión de la médula espinal, la insuficiencia cardíaca, la degeneración retiniana y macular, las roturas de tendones y la diabetes tipo 1 [16].

Las células troncales más utilizadas en la medicina regenerativa son las células troncales adultas, la ventaja de usar células troncales adultas es que las células se pueden aislar o derivar de la persona enferma o con pérdida de células/tejidos y es menos controvertido porque se realiza con el consentimiento del paciente. Por lo tanto, la investigación con células troncales adultas se ha disparado y ha ganado más atención. De las células troncales adultas, las células troncales hematopoyéticas (HSC) y las células troncales mesenquimales (MSC) son las más utilizadas [19].

Entre los usos que han tenido las células troncales en la medicina se encuentra el trasplante de células troncales hematopoyéticas, las células troncales como diana para pruebas farmacológicas, células troncales como alternativa a la artroplastia, rejuvenecimiento por programación celular, terapias basadas en células, enfermedades de la fertilidad, terapias para enfermedades neurodegenerativas incurables, uso en odontología, potencial terapéutico de las terapias basadas en vesículas extracelulares [16].

III.3.2. Desafíos relacionados con la terapia con células troncales

Aunque las células troncales parecen ser una solución ideal para la medicina, todavía hay muchos obstáculos que deben superarse en el futuro. Uno de los primeros problemas es la preocupación ética. Las células troncales pluripotentes más comunes son las células troncales embrionarias y la terapia con este tipo de células pareció ser muy eficiente en el tratamiento de muchas enfermedades. El problema fue que cuando los científicos aislaron las células en el laboratorio, el embrión, que tenía potencial para convertirse en humano, fue destruido. Los científicos centraron sus esfuerzos en hacer posible el aislamiento de células troncales sin poner en peligro su fuente: el embrión. A pesar de que las células troncales embrionarias siguen siendo una fuente de células éticamente discutibles, son herramientas potencialmente poderosas [16].

Para que las células troncales se conviertan en un procedimiento popular y ampliamente accesible, se debe evaluar el riesgo de tumores, lograr una tolerancia inmunológica exitosa entre las células troncales y el cuerpo del paciente por lo que la mejor opción es usar las células troncales propias del paciente y devolverlas a su etapa de desarrollo pluripotente.

Un obstáculo que tienen las células troncales es la eficiencia de la diferenciación dirigida que debe mejorarse para que las células sean más confiables para el paciente regular y la escala del procedimiento. Llevar procedimientos tan

complicados a la medicina regenerativa general y generalizada requerirá una colaboración interdisciplinaria e internacional. La identificación y el aislamiento adecuado de las células troncales de tejidos de un paciente es otro desafío. El rechazo inmunológico es una barrera muy importante para el éxito del trasplante de células troncales [16].

III.4 Células troncales mesenquimales

Las células troncales mesenquimales (MSCs por sus siglas en inglés, *mesenchymal stem cells*) constituyen un subgrupo heterogéneo de células regenerativas del estroma que puede ser recolectado de diferentes tejidos adultos. Otros nombres descriptivos para las MSCs en la literatura incluyen células estromales mesenquimales, células progenitoras mesenquimales, células estromales mesenquimales multipotentes, células estromales de médula ósea, MSC derivadas de médula ósea, células estromales multipotentes, células precursoras mesenquimales, células troncales esqueléticas, así como también células de señalización medicinal [20]. Fueron mencionadas por primera vez por Julius Cohnheim en 1867 [21] y fueron aisladas por Friedenstein y colaboradores en 1968 a partir de la médula ósea de ratones y cobayos. Inicialmente fueron descritas como células adherentes generadoras de unidades formadoras de colonias de fibroblastos (CFU-F, por sus siglas en inglés), constitutivas del estroma medular y cuya función era mantener el microambiente hematopoyético. Las MSCs corresponden entre 0,001 y 0,01% del total de células de la médula ósea variando en función de la edad del donante [22][23].

Se cree que las CFU-F están compuestas principalmente de MSCs primarias derivadas de la médula ósea que, tras una mayor expansión proliferativa en el cultivo, constituyen células troncales /estromales mesenquimales. Las células de las colonias de MSCs muestran características morfológicas heterogéneas que van desde fibroblastoides hasta células en forma de huso o desde células grandes aplanadas hasta células redondas pequeñas [20].

Las MSCs son células morfológicamente similares a fibroblastos que se caracterizan por su capacidad para autorrenovarse, producir citocinas, quimiocinas o factores de crecimiento y su capacidad para experimentar una diferenciación trilineal en tejidos de origen mesodérmico (osteoblastos, adipocitos y condrocitos). Las MSCs poseen la capacidad migrar a sitios donde existe una lesión, poseen la capacidad de diferenciarse en componentes locales del sitio dañado y tienen la habilidad de secretar quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento que ayudan en la regeneración de tejidos. [24][25]. De acuerdo con la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT, por sus siglas en inglés *International Society of Cellular Therapy*), estas células se identifican en función de su adherencia al plástico para la proliferación y expresan varios marcadores de superficie asociados a las células troncales [25]. Los marcadores de superficie celular son moléculas que actúan como una huella digital para identificar las características únicas de una célula. La huella digital consta de moléculas específicas utilizadas para las interacciones y el reconocimiento célula-célula y proporciona una expresión fenotípica cuantitativa [19].

El Comité de Células Troncales Mesenquimales y Tisulares de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) estableció tres criterios mínimos para la correcta identificación de las MSCs de humano tanto para investigaciones científicas de laboratorio como para estudios preclínicos. El objetivo de esta declaración es proporcionar a la comunidad científica un conjunto estándar de criterios: i) Primero, la adherencia plástica de las MSCs cuando se mantienen en condiciones de cultivo estándar. ii) Segundo, $\geq 95\%$ de la población de MSCs debe expresar positivamente los marcadores CD73, CD90 y CD105 y deben carecer de expresión ($\leq 2\%$ positivo) CD34, CD45, HLA-DR, CD14 o CD11B, CD79 α o CD19. iii) Tercero, las células deben diferenciarse *in vitro* en adipocitos, condrocitos y osteoblastos en condiciones estándar de cultivo. Sin embargo, se ha informado que estas células troncales pueden tener características biológicas variables según la fuente, el donante o las condiciones de cultivo [26]. Las MSCs también expresan niveles variables de otros marcadores, incluidos CD29, CD44, CD166, CD146 y CD271, que pueden permitir el aislamiento de subconjuntos de MSC específicas de tejido; CD271, por ejemplo, permite el aislamiento de subpoblaciones de MSC asociadas con superficies óseas y con mayor potencial de diferenciación osteogénica y mayor potencial de reparación del cartílago [27]. Las células troncales mesenquimales derivadas de medula ósea (BMSCs, por sus siglas en inglés *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*) son células troncales no hematopoyéticas presentes en la medula ósea y tienen un potencial de diferenciación multipotente [24]. Las BMSCs son las células troncales más usadas en la terapia celular y en la regeneración de tejidos. En respuesta a una señal de daño, las BMSCs tienen la capacidad de movilizarse desde su nicho hacia sangre periférica y pasar a través de las paredes de los vasos para buscar los órganos diana [24].

Las MSCs pueden diferenciarse en casi cualquier célula de linaje en etapa final para permitir su siembra en andamios específicos. Estudios recientes sugieren que las MSCs pueden diferenciarse no solamente en células del mesodermo, sino también pueden adoptar un destino endodermal o ectodermal, lo que se ha denominado plasticidad celular (Figura I). La plasticidad celular se define como la capacidad de una célula para diferenciarse en células maduras distintas a las de su tejido de origen; es la "flexibilidad" de una célula para sobrepasar la barrera de linaje y adoptar perfiles de expresión y fenotipos funcionales de células de otros tejidos, con los trabajos de Prockop y col. quedó demostrada la capacidad de las MSCs para diferenciarse *in vivo* en células de bazo, cartílago, médula y hueso [26].

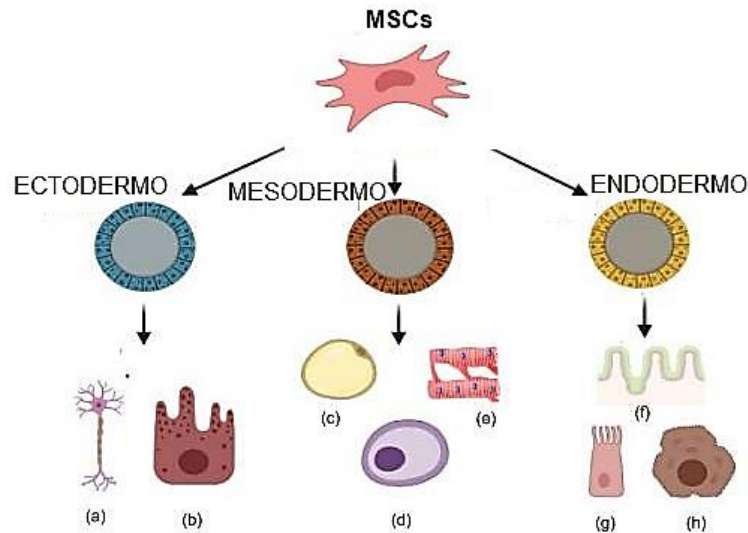


Figura I: Capacidad de diferenciación trilineal de las MSCs *in vitro* hacia células como (a) neuronas, (b) células epiteliales, (c) adipocitos, (d) osteocitos, (e) cardiomiocitos, (f) epitelio intestinal, (g) células pulmonares y (h) hepatocitos. Tomada y modificada de Vasanthan y col,2020 [19].

En el año 2000, Sánchez–Ramos y col. demostraron que células estromales de médula ósea adulta, tanto de humanos como de ratones, podían ser inducidas *in vitro* a diferenciarse en células neuronales. La plasticidad de las MSCs en investigaciones más recientes se ha demostrado en una diferenciación neuronal exitosa y estable corroborada por múltiples técnicas tanto *in vitro* como *in vivo* [26].

La función trófica de las MSCs se refiere a su capacidad funcional para generar un medio reparador a través del contacto célula a célula concomitante con la secreción paracrina de una amplia gama de macromoléculas bioactivas que promueven la inmunomodulación de las células inflamatorias que participan en la reparación tisular. El catálogo actual de factores tróficos incluye factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas, vesículas extracelulares y glicosaminoglicanos. Las propiedades inmunomoduladoras de las MSCs respaldan la supresión de las respuestas inmunitarias locales y la formación de tejido fibrótico, al tiempo que modulan la angiogénesis, la apoptosis y la proliferación celular. Estas propiedades generan colectivamente un microambiente que permite que los tejidos lesionados generen una respuesta regenerativa autorregulada (Figura II) [20].



Figura II: Funciones duales de las MSC en la regeneración y reparación de tejidos. Tomada y modificada de Samsonraj y col, 2017 [20]

Debido a sus funciones tróficas e inmunomoduladoras, generalmente se considera que las MSC poseen mayores ventajas en la medicina regenerativa basada en células. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las MSC pueden apoyar o suprimir la tumorigénesis por lo que se debe manejar con cautela [20].

III.4.1 Fuentes: invasivas y no invasivas.

Las MSCs se han aislado de una gran variedad de tejidos, incluidos la médula ósea, el tejido adiposo, el tejido fetal, la placenta, el cordón umbilical [25] páncreas, hígado, músculo esquelético, dermis, líquido amniótico, gelatina de Wharton del cordón umbilical [28], la leche materna [29], la membrana sinovial, la vena umbilical, pulpa dental [30], pulmón y espacios medulares de los huesos largos [20]. Las MSC derivadas de la médula ósea (BMSC) son la fuente celular de MSCs mejor caracterizada y mejor documentada. Se consideran el estándar para la comparación de MSCs derivados de otras fuentes [22]. A pesar del notablemente alto porcentaje de MSCs, el proceso de extracción de la médula ósea y el tejido adiposo es invasivo, traumático y la cantidad de material extraído es limitado y requiere anestesia. Los tejidos fetales, la placenta y el cordón umbilical son fuentes potencialmente atractivas de MSCs, ya que contienen cantidades abundantes de MSCs y pueden recolectarse sin la necesidad de métodos invasivos, pero no siempre están disponibles cuando se necesitan [25]. Por otra parte, la recolección de muestras sanguíneas es mínimamente invasiva haciendo que la sangre periférica sea una fuente de células progenitoras en situaciones clínicas. Por tanto, es de gran interés explorar la fortaleza científica que sustenten la viabilidad de las nuevas fuentes y técnicas de aislamiento para obtener dichas células [25]. El aislamiento de MSCs de sangre periférica (PB-MSc, por sus siglas en inglés *Peripheral Blood Mesenchymal Stem Cell*) ha sido reportado de una gran variedad de mamíferos que incluye conejillos de indias, conejos, perros, ratones, ratas, caballos y humanos [31].

III.4.2 Aplicación biomédica de las células troncales mesenquimales.

Las células troncales mesenquimales (MSCs) representan un apoyo importante para la terapia celular en la medicina regenerativa y en la ingeniería de tejidos [22][24] ya que las MSCs pueden apoyar el crecimiento y la diferenciación de otras células troncales. Su capacidad para secretar componentes bioactivos es una gran ventaja en medicina regenerativa [19].

Las MSCs han mostrado prometedores resultados en la reparación de tejidos dañados en diferentes enfermedades degenerativas, tanto en modelos animales como en estudios clínicos humanos [24]. Los primeros informes de uso clínico de MSCs se produjeron entre 1995 y 2000 para el tratamiento de pacientes con cáncer y osteogénesis imperfecta. Los resultados de estos primeros estudios clínicos demostraron el potencial terapéutico de MSC, así como la viabilidad y seguridad de dichos tratamientos [30].

Las MSCs se han utilizado en varios ensayos clínicos para la reparación de tejidos y el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, que incluyen isquemia cardíaca, isquemia de extremidades, esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, accidente cerebrovascular isquémico, osteoartritis, cirrosis hepática, insuficiencia hepática, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, síndrome de dificultad respiratoria y artritis reumatoide [32].

Las interrogantes se centran hoy en día en la dosis, periodicidad y seguridad del tratamiento con MSCs a largo plazo. En este contexto, el destino de las células infundidas aún posee interrogantes. Las MSCs poseen un tropismo para dirigirse a los sitios de inflamación y en ausencia de ésta, se depositan mayormente en el pulmón. Éste sería el primer lecho capilar que encontrarían después de pasar por las cavidades derechas del corazón; seguido por otros órganos muy irrigados como el hígado, corazón y bazo [33]. La plasticidad de las MSCs ha permitido el desarrollo de numerosos ensayos clínicos [26]. El primer ensayo clínico con MSCs con cultivo expandido se realizó en 1995 por Hillard Lazarus que probó por primera vez células del estroma mesenquimal como un producto farmacéutico celular [34][35]. Desde entonces, el uso de MSCs ha sido explorado más a fondo como se muestra en el cuadro I.

Cuadro I: MSCs usadas en ensayos clínicos alrededor del mundo

Enfermedad	Fuente de MSCs	Fase del estudio	País	Estado de reclutamiento
Osteoartritis de rodilla	Médula ósea	Fase 1	México	Reclutando
Enfermedad de Crohn fistulosa	Tejido adiposo	Fase 2	España	Completado
Esclerosis múltiple progresiva	Médula ósea	Fase 1	Suecia	Terminado
Nefritis lúpica	Médula ósea	Fase 2	España	Aún no reclutando
Diabetes T1	Médula ósea	Fase 2	Irán	Activo no

				Reclutando
Diabetes T2	Médula ósea	Fase 2	Vietnam	Completado
Cirrosis	Cordón umbilical	Fase 2	China	Reclutando
Infarto al miocardio	Médula ósea	Fase 3	Corea del Sur	Completado
Isquemia cardiaca	Tejido adiposo	Fase 2	Dinamarca	Completado
Shock séptico	Médula ósea	Fase 1	Canadá	Completado
Alzheimer	Sangre de cordón umbilical	Fase 1	Corea del Sur	Reclutando
Displasia broncopulmonar	Cordón umbilical	Fase 1	China	Reclutando
Enfermedad de Parkinson	Chordón umbilical	Fase 2	Jordania	Reclutando
Disfunción eréctil	Médula ósea	Fase 1	Corea del Sur	Completado
Autismo	Tejido umbilical	Fase 1	EUA	Completado
Cáncer de próstata	Médula ósea	Fase 1	EUA	Terminado
Injerto contra huésped	Médula ósea	Fase 3	Turquía	Completado
Leucemia	Cordón umbilical	Fase 2	Corea del Sur	Completado
COVID-19	Cordón umbilical	Fase 2	EUA	Aún no reclutando
Anemia aplásica severa	Médula ósea	Fase 2	Brasil	Completado

*Los datos se obtuvieron del sitio web de [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

En abril de 2019, una búsqueda en la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (*ClinicalTrials.gov*) utilizando el término 'células troncal mesenquimales de la médula ósea' recuperó 368 ensayos clínicos con el objetivo de tratar afecciones como accidente cerebrovascular, enfermedad de injerto contra huésped, osteoartritis, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica y esclerosis múltiple (cuadro I) [21]. Las MSCs ejercen potentes efectos antiinflamatorios, inmunorreguladores y proangiogénicos a través de interacciones con el sistema inmunológico y la secreción de inmunomoduladores paracrinos. Estas características, junto con su facilidad de acceso y expansión, dieron como resultado un interés creciente en el potencial terapéutico de estas células [27].

Para junio de 2020, había más de 1.138 ensayos clínicos de MSCs registrados en *ClinicalTrials.gov* que utilizan MSCs como agentes terapéuticos, La mayoría de los estudios pertenecen a la fase 2 (61,0%) o la fase 1 (30,8%); la mayoría de ellos enfocados en los campos de traumatología, neurología, cardiología e inmunología. Solo 18 ensayos clínicos habían publicado resultados y la fuente más común de aislamiento fue la médula ósea, ocupando China el primer lugar con 228

ensayos clínicos, seguido de Estados Unidos con 186, España con 69 y Corea del Sur con 62, México ocupa el puesto 34 con solo 3 ensayos clínicos (cuadro II). Se ha dado un incremento significativo en el registro de ensayos clínicos desde el primero que fue reportado en 1995. Entre 1995-2005 hubo un total de 19 ensayos clínicos, en 2006-2010 se iniciaron 159, en 2011-2015 se comenzaron 420 y 490 más se añadieron entre 2016-2020, se espera que en los meses próximos se incremente el número de registros [36].

Cuadro II: Top 10 de países con mayor número de ensayos clínicos para el uso de MSCs como agentes terapéuticos

País	Total	%	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
1.-China	228	25.25	60	154	13	1
2.-EUA	186	20.60	83	88	13	2
3.-España	69	7.64	9	59	1	0
4.-Corea del Sur	62	6.87	20	32	10	0
5.-Irán	44	4.87	25	15	4	0
6.-Brasil	21	2.33	6	12	3	0
7.-Francia	20	2.21	2	16	2	0
8.-Jordania	20	2.21	8	12	0	0
9.-India	19	2.10	4	13	1	1
10.-Egipto	16	1.77	4	7	4	1
34.-México	3	0.33	1	1	1	0

III.4.3 Ventajas y limitaciones de las terapias con MSCs

En comparación con otros tipos de células, las MSCs poseen una gran ventaja ya que son relativamente menos inmunogénicas para los receptores y tienen una potente secreción inmunosupresora. Las MSCs secretan factores como los factores de crecimiento, que afectan el microambiente circundante para mejorar la angiogénesis, reducir la inflamación y promover la reparación de tejidos. Las MSCs alogénicas o xenogénicas trasplantadas pueden sobrevivir y mejorar las funciones de los órganos sin causar respuestas de rechazo inmunitario significativas [22]. Además, tampoco tienen riesgo de formación de teratomas ni problemas éticos, haciéndolas un candidato atractivo para la medicina regenerativa [22].

Los principales desafíos de las MSCs están asociados con sus requisitos de aislamiento, procesamiento y seguridad. La fuente de las MSC juega un papel vital en la expresión de sus propiedades terapéuticas. Además, la edad, el sexo, las condiciones de salud, las condiciones quirúrgicas, entre otras de los donantes de células juegan un papel importante en el aislamiento exitoso de las MSCs [19].

A pesar de que el trasplante de MSCs ha sido designado como seguro por la FDA; varios estudios preclínicos han enfatizado que los riesgos a largo plazo de la terapia con MSCs no pueden revelarse mediante un estudio a corto plazo. Los riesgos incluyen una potencial diferenciación incorrecta, inmunosupresión y progresión del cáncer. Otro riesgo potencial del trasplante está relacionado con las propiedades

inmunosupresoras y la pérdida de vigilancia inmunológica frente a patógenos ya que el trasplante podría afectar la defensa del huésped contra agentes infecciosos [22].

III.5 Movilización

Se define como la salida forzada de las células troncales/progenitoras de su nicho(s) principalmente de medula ósea a sangre periférica, lograda mediante la administración de citocinas, por ejemplo para movilizar células troncales/progenitoras hematopoyéticas se usa el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés) y plerixafor, que pueden utilizarse solos o en combinación con G-CSF para donantes normales que no lograron movilizar suficientes células troncales con G-CSF. La estrategia de movilizar deliberadamente las células troncales comenzó con la observación original de que la quimioterapia aumenta las células CD34 + circulantes, un marcador para las troncales hematopoyéticas. Se ha reportado que muchos factores afectan la movilización, tales como: la edad, sexo, implicaciones de la medula ósea y recuento de plaquetas antes de la movilización [25].

La capacidad migratoria es esencial para que las MSCs ejerzan su capacidad de reparación y remodelación tisular. Se informa que varios marcadores de MSCs están asociados positivamente con la capacidad de migración celular, lo que podría explicar parcialmente la diferencia de comportamientos de migración entre MSCs y condrocitos. El CD44, receptor de hialuronano, no sólo es un marcador de superficie reconocido para MSCs, sino también un objetivo regulador crucial para la migración y adhesión de MSCs. La inhibición de CD44 por la interferencia de anticuerpos o ARN altera notablemente la movilidad de las MSCs. En consecuencia, la sobreexpresión de CD44 en las MSCs podría mejorar su potencial de orientación hacia el sitio inflamatorio [37].

III.5.1 Movilizadores de MSC

Se ha encontrado que varios factores de crecimiento, citoquinas y quimiocinas median la movilización de las MSCs. Tanto en estudios en animales como en humanos, se ha encontrado como movilizadores de MSCs entre los que se encuentran el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor derivado del estroma 1 (SDF-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), eritropoyetina (EPO), angiopoyetina-2, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de células troncales (SCF), Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1, Osteopontina (OPN), Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), interleucina (IL) IL-6, IL-8, son conocidos por estimular y movilizar MSCs (Cuadro III) [38][24].

Cuadro III: Agentes movilizadores de MSCs en la literatura

Autor	Agente movilizador	Receptor	Hallazgo
Kitaori y col (2009) [39].	SDF-1	Ratón	SDF-1 promueve la reparación del hueso endocondral al reclutar células troncales mesenquimales en el sitio de la lesión.
Pitchford y col (2009) [40].	VEGF + CXCR4 antagonista (AMD3100)	Ratón	Interrupción del eje SDF1-CXCR4 con el pretratamiento de VEGF para la movilización de MSCs.
Ji y col (2004) [41].	Fractalkine y SDF-1	Rata	Fractalkine-CX3 CR1 y SDF1-CXCR4 podrían desempeñar un papel importante en la migración dirigida de MSC de rata trasplantados a sitios dañados en el cerebro.
Wang y col (2013) [42].	G-CSF	Ratón	Efectos beneficiosos sobre la reparación de la piel por la movilización de MSCs.
Kassis y col (2006) [43].	G-CSF	Humano	Muestra la capacidad de FMB (micro perlas de fibrina) para aislar MSCs movilizadas con G-CSF de donantes sanos recolectadas por aféresis.
Valgimigli y col (2005) [44].	G-CSF	Humano	Movilización de BMSC a través de G-CSF como una nueva terapia para infarto al miocardio agudo, aumento significativo de células CD34+ en promedio más de siete veces frente al grupo placebo.
Salama y col (2014) [45].	G-CSF	Humano	El G-CSF es eficaz para la movilización de células de medula ósea hacia la sangre periférica y luego dirigirse al hígado.
Schmidt y col (2006) [46].	bFGF	Humano	Hubo neovascularización y cicatrización de heridas.
Khan y col (2010) [47]	Lin-c-kit+	Ratón	BMSC pudieron migrar al miocardio del huésped, participar en la angiogénesis y mejorar así la función cardiaca.
Orlic y col (2001) [48].	SCF y G-CSF	Ratón	Reparación miocárdica significativa.
Kim y col (2018) [29]	GM-CSF1	Ratas	Tras la administración de MG-CSF, el número de células mononucleares aumento rápidamente en el día 1 tanto en la medula ósea como en sangre

			periférica. El MG-CSF estimulo la movilización de MSCs de médula ósea a sangre periférica.
Li y col (2019) [49].	Eritropoyetina	Ratas	Las BMSCs trasplantadas a través de la vena caudal pueden ser movilizadas por EPO al área del defecto óseo y participar en la regeneración ósea. La administración combinada de EPO y BMSC puede lograr una osteogénesis y angiogénesis terapéutica.
Dhar y col (2012) [50].	Oxigeno hiperbárico	caballos	Hubo un aumento en las células CD90+ debido a la elevación en la producción de óxido nítrico, esto condujo a la movilización de células progenitoras endoteliales de la médula ósea a torrente sanguíneo.
Aerts-Kaya y col (2021)[51].	G-CSF	Humano	Aumento de MSCs y de CFU-F en pacientes pediátricos después de la administración de G-CSF.
Schreier y col, (2018) [52].	IL-6	Humano	Aumentar significativamente la tasa de migración después del tratamiento con mostaza azufrada
Schreier y col, (2018)[52].	IL-8	Humano	IL-8 estimula la actividad de migración de las MSC al unirse al receptor CXCR1/CXCR2, que es expresado por las MSC
Ringe y col (2007) [53].	IL-8	Humano	Hay migración de MSCs después de la estimulación con IL-8
Mishima y col, (2008)[54].	PDGF	Humano	Aumento significativo de la migración de BMSC
Raheja y col, (2008)[55].	OPN	Humano	Aumento de la migración de células troncales mesenquimales (MSCS) de manera dependiente de la dosis.
Li y col (2007)[56].	IGF-1	Rata	Aumento de las respuestas migratorias de BMSC a través de la señalización del receptor de quimiocinas CXCR4, que depende de PI3/Akt.
Forte y col (2006)[57]:	HGF	Ratón	Mayor migración de BMSC a través de vías PI3K.

Entre estos factores, SDF-1, también conocido como CXCL12, se considera la quimiocina más importante en el reclutamiento y la migración de diferentes células troncales. SDF-1 ejerce su función biológica uniéndose a los receptores de quimioquinas CXCR4 y CXCR7. Se ha demostrado que el eje SDF-1/CXCR4 es necesario para la movilización y el reclutamiento de BMSC. Además, también muestra potencial en la regulación de la proliferación y supervivencia de BMSC [58].

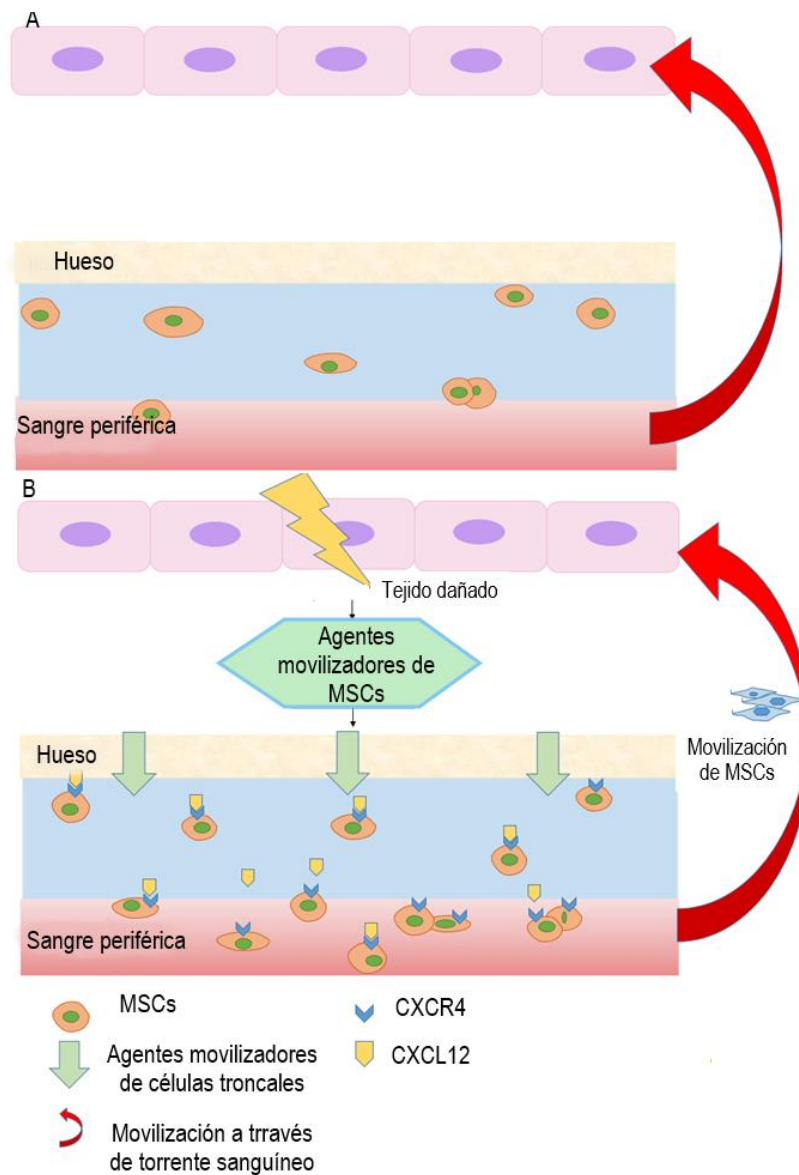


Figura III: Movilización de MSCs. Ante una señal de daño, la medula ósea envía a través de la sangre periférica MSCs al tejido dañado. Tomada y modificada de Fruehauf, 2012 [59].

III.5.2 G-CSF en la movilización de MSC

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glicoproteína reconocida por primera vez por su capacidad para facilitar la formación de colonias de granulocitos neutrófilos en agar blando a partir de células de la médula ósea. La producción endógena de G-CSF se estimula en gran medida por la infección y el daño tisular. Aunque numerosos tipos de células pueden producir G-CSF, es inducido principalmente por células inmunitarias como los macrófagos y el endotelio y se une a un receptor afín. Comercializado como Neupogen® (filgrastim) (AMGEN®), el G-CSF recombinante se introdujo en ensayos clínicos de fase I a

mediados de la década de 1980, para restablecer el número de neutrófilos en pacientes que recibían quimioterapia. El G-CSF recombinante se administra por vía subcutánea o intravenosa y se alcanzan concentraciones séricas máximas de alrededor de 40 a 50 ng/ml después de 2 a 8 horas. En dosis bajas, el G-CSF es capaz de movilizar células troncales/progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica, lo que ha visto su aplicación utilizada para procedimientos de banco de sangre que han eliminado en gran medida la necesidad de trasplante de médula ósea [60].

Aunque es ampliamente conocido que el G-CSF es un factor movilizador de HSCs y que es usado en la clínica para la obtención de estas células para su uso en trasplante de células troncales/progenitoras hematopoyéticas como terapia celular [51][61][62], también existen varios estudios que señalan tienen capacidad de movilización de MSCs (cuadro III) [51][63] sin embargo los datos aún son controversiales [64].

III.6 Medicina regenerativa

La medicina regenerativa se dedica a reemplazar y/o reparar tejidos y órganos para la restauración funcional [65] a menudo se usa como sinónimo de ingeniería de tejidos, aunque la medicina regenerativa a menudo implica el uso de células troncales como fuente de células [65]. En la medicina regenerativa, las células se fabrican para regenerar o reemplazar las células o tejidos que se encuentran en un estado dañado y/o no funcional. Esto cubre una combinación de enfoques terapéuticos como materiales biocompatibles, dispositivos médicos, órganos artificiales y varias terapias celulares. Los nuevos desarrollos y avances en los campos de la embriología y las células troncales han llevado a la búsqueda de la medicina regenerativa sin restricciones. La ingeniería de tejidos y la investigación con células troncales son parte integral de la medicina regenerativa, término introducido por Leland Kaiser en 1992. Los métodos de tratamiento actuales que implican células alogénicas u otros componentes del tejido pueden plantear complicaciones al paciente, incluido el rechazo inmunológico. Sin embargo, la terapia autóloga con células del mismo individuo evita el rechazo y es una forma segura de terapia. La terapia con células autólogas se basa en las necesidades del paciente y tiene en cuenta los problemas que puedan surgir durante el tratamiento. Actualmente la medicina regenerativa tiene disponibles cuatro enfoques regenerativos importantes, la terapia con células troncales, la terapia con plasma rico en plaquetas (PRP), los lipogemas y la proloterapia (figura IV) [19].

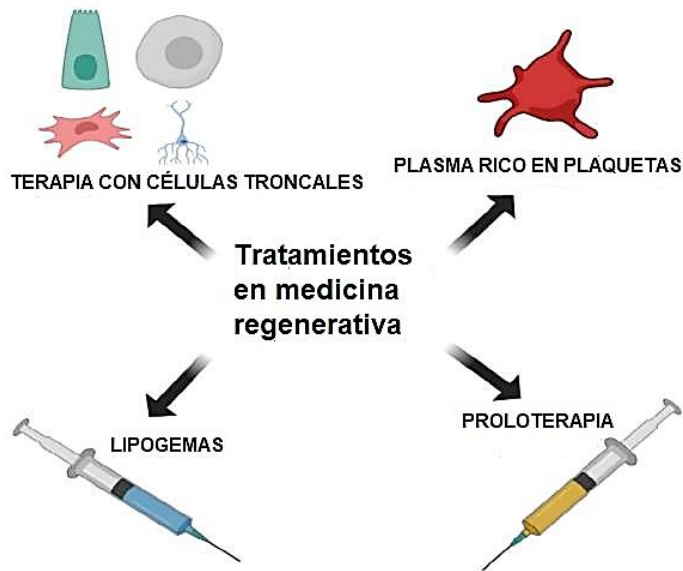


Figura IV: Diversos tratamientos usados actualmente en la medicina regenerativa para reparar o reemplazar células o tejidos dañados. Tomada y modificada de Vasanthan y col, 2020 [19]

IV. Planteamiento del problema

Las células troncales mesenquimales tienen potencial en la medicina regenerativa, particularmente como terapia celular. La fuente de células troncales mesenquimales autólogas es diversa, pero el proceso para obtenerlas es altamente invasivo. Una alternativa es la promoción de la migración del nicho de MSCs hacia el torrente sanguíneo y colectarlas por aféresis, evento conocido como movilización. A pesar de que el G-CSF es altamente conocido y estudiado para el uso clínico de movilización de troncales hematopoyéticas, solo recientemente se ha empleado para la movilización de MSCs. Actualmente no existe alguna revisión sistemática que compile el uso de G-CSF para la movilización de MSCs para su uso en la terapia celular. Por lo que el presente estudio tuvo como propósito realizar una revisión sistemática para resumir la evidencia obtenida en el campo de movilización de células troncales mesenquimales por G-CSF en adultos sanos. Por lo cual acorde a el acrónimo PICO se planteó la siguiente pregunta de investigación P: Células troncales mesenquimales humanas (MSCs), I: Movilización de MSCs con G-CSF, C: Movilización sin G-CSF, O: El G-CSF induce movilización de MSCs humanas a sangre periférica. ¿Puede el G-CSF movilizar MSCs de médula ósea a sangre periférica en adultos sanos?

V. Objetivos

V.1 Objetivo general

Presentar una síntesis del conocimiento sobre la evidencia del efecto del G-CSF sobre la movilización de MSCs de médula ósea a sangre periférica a través de una revisión sistemática.

V.1.1 Objetivos particulares

Diseñar y realizar una estrategia de búsqueda que permita identificar ensayos cuasiexperimentales donde se evalúe el efecto del G-CSF en la movilización de MSCs.

Realizar la selección de los estudios donde se evalúe el efecto del G-CSF en la movilización de MSCs.

Evaluar la calidad de los estudios seleccionados.

Extraer la información de los estudios donde se evalúe el efecto del G-CSF en la movilización de MSCs.

Construir las tablas de evidencia

VI. Métodos

La presente revisión sistemática fue realizada siguiendo los lineamientos estipulados por la declaración PRISMA (Anexo II) [67]. Asimismo, fue conducida con ayuda del software especializado de la Colaboración Cochrane RevMan versión 5.4 [68].

VI.1 Criterios de inclusión

Los estudios que cumplieron con los siguientes criterios fueron incluidos en la revisión sistemática: aquellos artículos donde se administró G-CSF solo para la movilización de MSCs, evaluación de Unidades Formadoras de Colonias Fibroblastoides, marcadores de MSCs (CD73, CD90, CD105), diferenciación hacia adipocitos, osteoblastos y condrocitos.

Participación de adultos mayores de 18 años, sin distinción de sexo, sin enfermedades sistémicas u oncológicas.

VI.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs en combinación con otros compuestos, estudios piloto, ensayos que no evalúen los parámetros previamente señalados.

VI.3 Palabras clave y estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda de la literatura fue diseñada para identificar estudios que evaluaran el efecto del G-CSF en la movilización de MSCs, contestando a la

pregunta de investigación y acorde con el acrónimo PICO (cuadro IV). La búsqueda de la evidencia se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS, sin restricción de tiempo. La búsqueda de la evidencia de literatura gris se realizó en TESIUNAM sin restricción de tiempo.

La estrategia de búsqueda fue construida utilizando las palabras clave: *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF, Filgrastim, Neupogen) AND *mobilization* AND *mesenchymal stem cells* (*stromal cells* , *no hematopoietic stem cells*, MSC) AND *cell therapy*. Se utilizaron los términos boléanos “AND”, “OR” y “NOT”. La búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos, se limitó a los idiomas inglés y español y fue realizada por dos revisores, a saber, Daniela Michelle Villalobos Cabrera (DMVC) y Edelmiro Santiago Osorio (ESO).

Cuadro IV: Acrónimo PICO

P	Población	Células Troncales Mesenquimales humanas (MSCs)	<i>Stromal Cells</i> <i>Mesenchymal Stem Cells (MSC)</i> <i>No hematopoietic stem cells</i>
I	Intervención	Movilización de MSCs con G-CSF	<i>Granulocytes-colony stimulating factor</i> Filgrastim Neupogen
C	Comparador	Movilización de MSCs sin G-CSF	Control
O	<i>Outcomes</i>	El G-CSF induce movilización de MSCs humanas a sangre periférica	<i>Blood</i> <i>Peripheral blood</i>

VI.4 Selección de estudios

Los revisores DMVC y ESO localizaron y seleccionaron de forma independiente los estudios relevantes que respondieran la pregunta de investigación y que además cumplieran con los criterios de inclusión definidos; con el objetivo de aumentar la fiabilidad del proceso [8].

Los revisores estaban cegados de las decisiones de los demás. Las discrepancias se discutieron y se resolvieron con otro revisor, Martha Asunción Sánchez Rodríguez.

En un primer paso, los estudios identificados en más de una base de datos fueron removidos para evitar la duplicidad. La selección inicial fue realizada mediante el tamizaje de los documentos obtenidos de la búsqueda sistemática en las bases de datos y literatura gris mediante la selección de acuerdo con los títulos y resúmenes [5]. Posteriormente, los estudios no descartados fueron recuperados en texto completo para verificar que cumplieran los criterios de inclusión [8][67]. El proceso de selección fue reportado en el diagrama de PRISMA indicando los estudios identificados en cada fase, así como también se creó un cuadro de evidencia de los documentos incluidos [5][67].

VI.5 Extracción de datos

Los revisores, DMVC, ESO y MASR, extrajeron de forma independiente los resultados de los estudios en bases de datos en Excel y cualquier discrepancia se resolvió mediante la discusión sobre las características de los mismos hasta llegar a un acuerdo. De cada estudio incluido, los datos extraídos fueron: Nombre del primer autor, año de publicación, características de los participantes, duración del tratamiento, si presentaban los marcadores de superficie correspondientes a MSCs y si había CFU-F [8].

VI.6 Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores (DMVC y ESO) evaluaron el riesgo de sesgo o la calidad metodológica de los estudios incluidos de forma independiente, y los desacuerdos se abordaron mediante reevaluación junto con un tercer revisor (MASR). La herramienta de riesgo de sesgo contenida en el *software* RevMan versión 5.4 fue utilizada para evaluar el riesgo de sesgo de ensayos clínicos no aleatorizados (anexo I). La estimación del riesgo de sesgo se encuentra basada en dominios que evalúan el diseño metodológico de los estudios incluidos en la revisión para describir las características de los estudios. Esta herramienta cubre aspectos como la generación de la secuencia de asignación de la intervención, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes, cegamiento de los evaluadores, datos de resultados incompletos y un informe selectivo de los resultados [5][68].

VII. Resultados

VII.1. Selección de estudios

En la figura V se muestra el proceso de identificación y selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática. La estrategia de búsqueda arrojó un total de 578 publicaciones potencialmente relevantes, de las cuales 577 correspondieron a las bases de datos, mientras que 1 perteneció a la literatura gris; en específico 111 corresponden a PubMed, 224 a Scopus, 103 a Web of Science, 1 a SciELO, 138 a LILACS y 1 a TESIUNAM. Después de la eliminación de duplicados, el título y el resumen de 321 estudios potencialmente elegibles fueron analizados, de los cuales 240 fueron excluidos después del tamizaje, mientras que los estudios recuperados de texto completo fueron 81. De estos, 77 estudios fueron excluidos de la revisión por alguna de las razones siguientes: 1) Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF. 2) Revisiones narrativas. 3) Diferente fuente de obtención de MSCs. 4) No cumplieron con los criterios de inclusión. 5) Estudios en animales. 6) Movilización de células troncales hematopoyéticas. 7) No encontrados (Anexo III). Finalmente, cuatro estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa (Figura V).

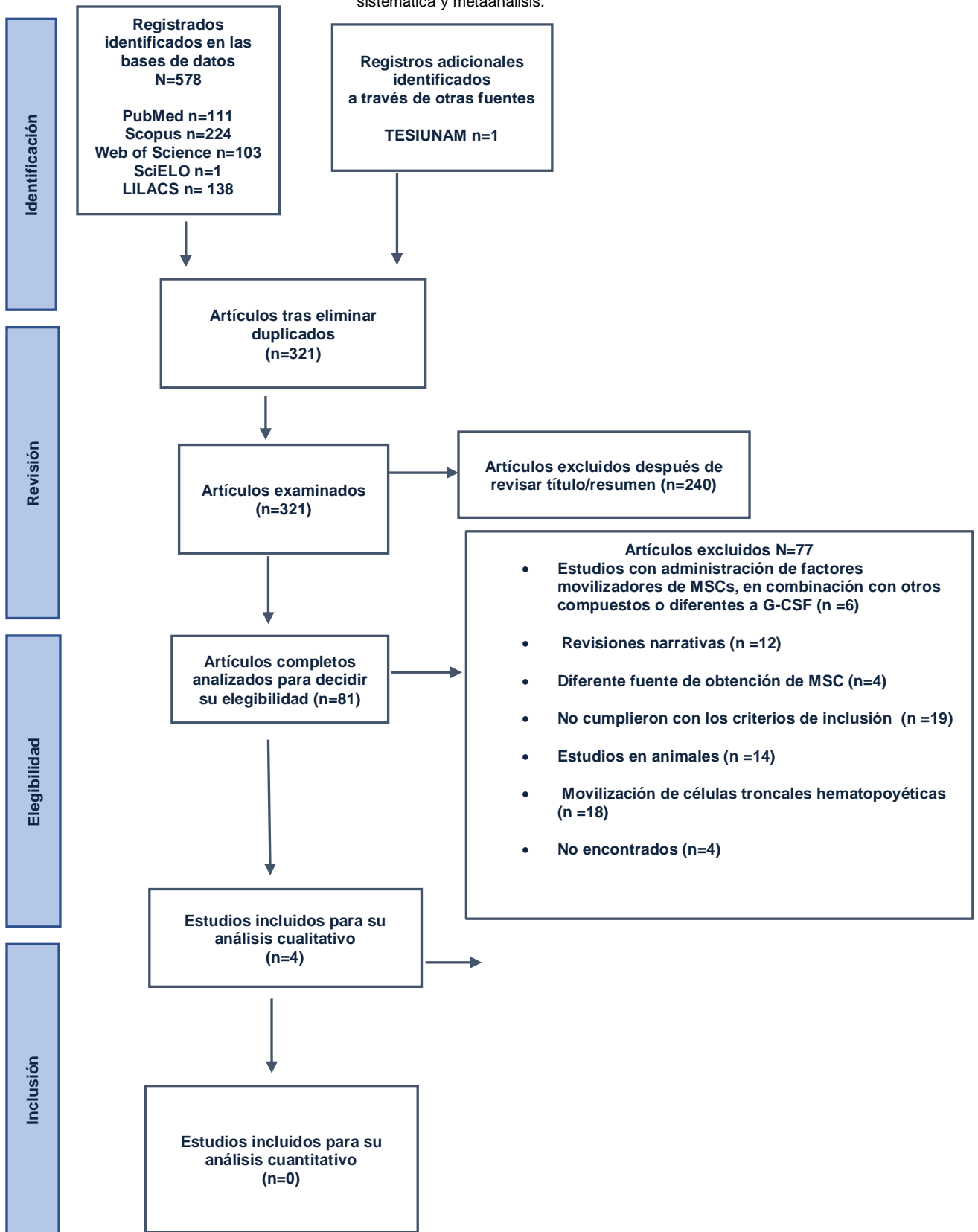
Los cuatro artículos que se incluyeron en la revisión cualitativa no pudieron ser incluidos en una síntesis cuantitativa porque sus valores no eran comparables entre sí o incluía valores que equivalen a cero.

La evaluación de la evidencia fue basada en los dominios con la herramienta de la colaboración Cochrane, RevMan 5.4; en donde se mostró que la calidad metodológica de la evidencia en general fue baja. Las características principales de los estudios se muestran en el cuadro V

VII.2. Características de los estudios incluidos

Los artículos incluidos en la revisión se conjuntaron en el cuadro V donde solo 4 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para realizar la revisión sistemática. El intervalo de edad de las poblaciones iba de los 18 años a los 70 años, todos eran clínicamente sanos y no se hizo distinción de sexo. El intervalo de la dosis utilizada fue de 4 -10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y la duración de las intervenciones fue de 3 a 7 días. Las características principales de los estudios se muestran en el cuadro V. Se detectaron algunos sesgos en los dominios de sesgo debido a la selección de los participantes, sesgo debido a la falta de datos y sesgo en la selección de los resultados informados, como también posibles debilidades en los artículos, los cuales fueron principalmente la falta de datos mostrados relacionados al número de pacientes en los artículos o las pruebas realizadas a las MSCs para corroborar que se habían aislado esas células (marcadores de superficie), el omitir los grupos comparadores en los estudios, no hay una homogeneidad en la dosis de G-CSF administrado así como un tiempo de tratamiento establecido que hace poco comparables los resultados obtenidos en la búsqueda de información para obtener un panorama más claro.

Figura V: Diagrama de flujo PRISMA que muestra la identificación y selección de los ensayos incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.



Cuadro V: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor	Comparador	Dosis y tiempo de Tx	Pacientes	Edad	Marcadores de superficie positivos	CFU-F	Movilización de MSCs	Diferenciación trilineaje
Lund y col. 2008 [69]	PB sin G-CSF	5 µg/kg/día por 3 días	Sin datos	+18 años	CD13 CD29 CD105 CD166	Sin G-CSF no existen Con G-CSF si existen	Si hay movilización de MSCs con G-CSG	Si existe hacia adipocitos y osteoblastos, hay una diferenciación mínima hacia condrocitos.
De felice y col. 2016 [70]	PB sin G-CSF	4 µg/kg/día por 7 días Inyección subcutánea	n=40 H=25 M=15	26-70 años	Sin datos	No existen con o sin G-CSF	No hay movilización	Sin datos
Kassis y col. 2006 [43]	No tiene comparador	Dos inyecciones diarias de 10µg/kg/día por 5 días	Sin datos	Sin datos	CD90 CD105 Vimentina Fibronectina	No hay evaluación de CFU	Si hay movilización	Si hay diferenciación hacia adipocitos, osteoblastos y condrocitos.
Anz y col. 2020 [71].	Aspirado de BM, PB movilizado con Filgrastim, PB sin Filgrastim	10 µg/kg/día por 4 días	n=10 H=10	19-39 años	Sin datos	CFU-F /mL en plasma rico en plaquetas 0±0 CFU-F /mL en aspirado de BM 446±247 (PRP:P<.0001; M-PRP:P<.0001) CFU-F /mL en M-PRP 0±0 (PRP:P=1.00) M-PRP no generó colonias de CFU-F significativas	No hay movilización	Sin datos.

*PB: Sangre periférica *BM: médula ósea *CFU-F: unidades formadoras de colonias de fibroblastos *M-PRP: plasma rico en plaquetas movilizado

VII.3. Evaluación del riesgo de sesgo

De los cuatro estudios evaluados para su calidad de riesgo de sesgo (Figura VI), dos presentan una confiabilidad alta ya que cuentan con todos sus dominios en color verde [71;70]. Un estudio [43] tiene una confiabilidad moderada al contar con dos de sus dominios en color amarillo lo que indica un sesgo poco claro y el último estudio [69] es el que cuenta con un dominio de alto riesgo en color rojo y un dominio de riesgo poco claro en color amarillo.

Todos los estudios cumplieron con el criterio de sesgo de confusores, el sesgo en la clasificación de las intervenciones, sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas y sesgo en la medición de los resultados (figura VI). En los criterios de sesgo debido a la selección de los participantes, dos estudios [43;69] mostraron un riesgo de sesgo moderado. Para el criterio de sesgo debido a la falta de datos un solo estudio mostro un sesgo de alto riesgo [69]. Referente al dominio de sesgo debido a la selección de los resultados informados un solo estudio mostro un riesgo moderado [43]. De los cuatro estudios evaluados para su calidad de riesgo de sesgo (Figura VII), dos de estos cumplieron con los criterios de confiabilidad más alta [71][70]. Asimismo, un estudio [43] fue de confiabilidad moderada y un estudio [69] su confiabilidad fue limitada por el sesgo debido a la falta de datos y el sesgo debido a la selección de participantes.

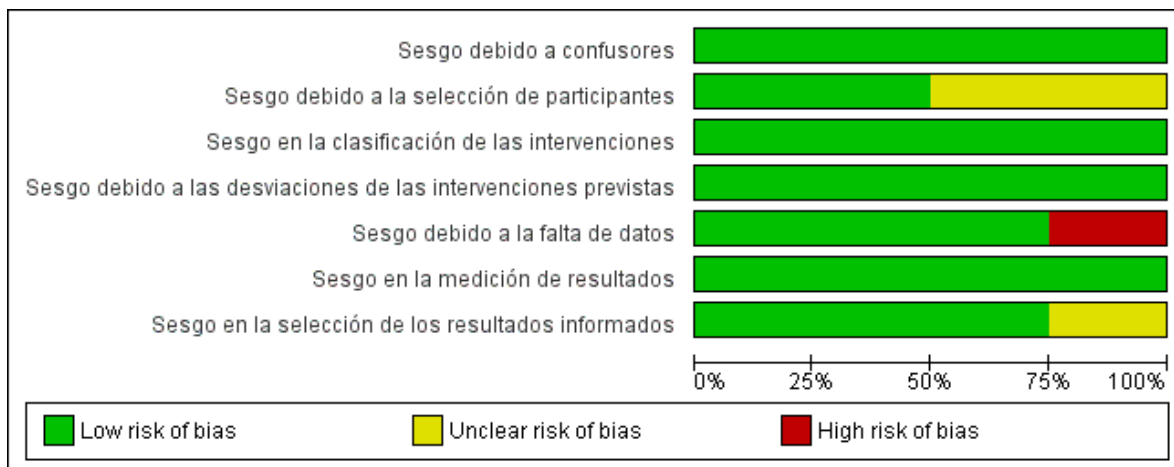


Figura VI: Grafico de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en los estudios incluidos a juicio de los revisores.

	Sesgo debido a confusores	Sesgo debido a la selección de participantes	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de resultados	Sesgo en la selección de los resultados informados
Anz 2020	+	+	+	+	+	+	+
De Felice 2016	+	+	+	+	+	+	+
kassis 2006	+	?	+	+	+	+	?
Lund 2008	+	?	+	+	-	+	+

Figura VII. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de cada estudio incluido. La mayoría de los estudios muestran un bajo riesgo de sesgo.

VII.4. Análisis cualitativo

Solo 4 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad para realizar la revisión sistemática. Lund 2008 encontró que antes de la administración de G-CSF no, pero después si se encuentran MSCs en sangre periférica, estas células fueron positivas para los marcadores de superficie CD13, CD29, CD105 y CD166, también se diferenciaron hacia adipocitos, osteoblastos y hubo una mínima diferenciación hacia condrocitos. De Felice 2016, concluyó que no hay movilización, no se encontraron MSCs antes o después de la administración de G-CSF al igual que Anz 2020, no encontró efecto de movilización de MSCs después de la administración de G-CSF. Por su parte Kassis 2006, también demostró que la administración de G-CSF moviliza MSCs, estas células se diferenciaron hacia adipocitos, condrocitos y osteoblastos y expresaron positivamente los marcadores de superficie CD90 y CD105.

VII.5. Medición de la movilización de MSCs

Lund y col. demostraron que al administrar G-CSF obtenía células que él denominó CFU-F y se podían aislar por medio de adherencia plástica, aunque este método tuvo un limitado potencial de expansión de las células en cultivo. Las células mostraron tener tanto potencial osteogénico como adipogénico. Los intentos de diferenciación condrogénica solo tuvieron un éxito mínimo. Las CFU-F de sangre periférica movilizada se dividieron cada 48 horas aproximadamente y alcanzando su senescencia después de tres semanas, comparadas con las derivadas de médula ósea que alcanzaron la senescencia después de 35-50 pasajes de la población. Lund llega a la conclusión de estar trabajando con MSCs ya que tiene adherencia plástica, expresan los marcadores de superficie, se pudieron diferenciar y la morfología de las células es idéntica a la de células de médula ósea, demuestra que antes de la administración de G-CSF no hay MSCs y después de la administración si [69].

Así mismo para demostrar la movilización de MSCs después de la administración de G-CSF, Kassis y col, utilizaron el aislamiento de MSCs por microperlas de fibrina y se obtuvieron células con una morfología similar a la de los fibroblastos que podían expandirse, en comparación con el aislamiento por adherencia plástica donde el número de células proliferantes y supervivientes fue demasiado bajo para establecer un cultivo de células similares a MSCs.

El análisis por FACS y la inmunohistoquímica en paralelo, se reveló que antes del aislamiento con microperlas las células troncales en sangre periférica se tiñe positivamente para CD45 y negativa para los antígenos mesenquimales CD90 y CD105. Sin embargo, después del procedimiento de aislamiento con FMB y después de 2 o 3 pases, las células residuales generalmente resultaron ser negativas para CD45 y CD34, lo que indica el origen no hematopoyético de estas células, mientras que la tinción positiva para CD90, CD105, vimentina y fibronectina indicaron su similitud con MSCs derivadas de médula ósea. También resaltó el hecho de que no todas las muestras de sangre movilizada puedan contener MSCs, incluso con su técnica de microperlas de fibrina, lo que se puede atribuirse a diferentes factores como estar asociado con la variabilidad en el número de progenitores secretados tras el tratamiento con G-CSF. También puede estar asociado con la edad y el estado de salud del donante y el momento exacto de la aféresis después de la administración de G-CSF. Explica que las células troncales mesenquimales aisladas de sangre periférica humana movilizada pudieron expandirse y diferenciarse en células formadoras de hueso mientras aún estaban unidas a las microperlas. Las implicaciones de estos hallazgos son que las células en las microperlas pueden ser impulsadas para diferenciarse en el fenotipo deseado y luego inyectarse en un órgano objetivo mientras aún están en el FMB biodegradable. Esto puede tener importantes aplicaciones para la medicina regenerativa. Las células obtenidas del aislamiento también se diferenciaron hacia osteocitos, condrocitos y adipocitos [43].

De Felice y col. realizaron el ensayo de CFU-F, según el método de Castro-Malaspina et al. con BM y PB sin manipular y consideraron colonias a las cuales contenían mínimo 50 células. Las CFU-F de sangre periférica no fueron detectables antes o después de la administración de G-CSF. Estas células no expresaban

positivamente los marcadores de superficie para células troncales mesenquimales ni fueron capaces de diferenciarse hacia un linaje mesodérmico [70].

Anz y col, usaron citometría de flujo para identificar las poblaciones de células progenitoras hematopoyéticas y mesenquimatosas. Se cultivaron las células y se evaluaron las unidades formadoras de colonias de fibroblastos (CFU-F) y la morfología de las células adherentes. Ni antes ni después de la administración de G-CSF fue posible obtener MSCs. De acuerdo con el análisis de inmunohistoquímica las células expresaban positivamente una mezcla de superficies hematopoyéticas como CD45 y CD14 [71].

VIII. Discusión

Cuando se enfrenta a cierta falla orgánica, el paciente podría utilizar la terapia con células troncales. Aunque los desafíos que enfrenta la ciencia de las células troncales pueden ser abrumadores, el campo está logrando grandes avances cada día. La terapia con células troncales ya está disponible para el tratamiento de varias enfermedades u afecciones y su impacto en la medicina futura parece ser significativo [16]. La relativa facilidad de aislamiento de las MSCs, combinada con sus capacidades de autorrenovación y la multipotencialidad hacen de las MSCs una opción de tratamiento prometedora para una variedad de condiciones clínicas [20]. La presente revisión sintetizó la evidencia del efecto del G-CSF sobre la movilización de células troncales mesenquimales de médula ósea a sangre periférica en adultos sanos. Los cuatro artículos seleccionados para la síntesis cualitativa no mostraron datos comparables y las opiniones de los autores eran opuestas entre sí, esto podría ser resultado de la falta de protocolos para la obtención de células troncales mesenquimales, al manejo en cultivo (diferentes sueros, medios y tiempo de cosecha), la diferencia en los tratamientos (dosis y duración) o el reducido número de pacientes, ya que cada estudio se realizó con técnicas de aislamiento y cultivo que eran diferentes entre sí, esto justificaría la falta de consistencia en los resultados que se obtuvieron. Cuando las HSC fueron estudiadas en sus inicios también existían esta falta de protocolos establecidos para conocer cuál es la mejor técnica de cultivo tal como lo conjunta Koestenbauer y col en su artículo publicado en 2009, donde cuestiona los diferentes medios y sueros, así como sus limitaciones para el cultivo de HSCs [72].

Las células de Lund y col, se obtuvieron mediante el aislamiento por adherencia plástica, pero mostró un limitado potencial de expansión de las células en cultivo ya que de los seis cultivos que se prepararon solamente tres (el 50%) de ellos se pudieron establecer. Todos los autores utilizan la adherencia plástica como parte de su método de aislamiento, sin embargo Kassis y col también hicieron uso de las FBM para aislar las células y los resultados que obtuvieron fueron prometedores ya que en 8 de 11 muestras se obtuvieron células con una morfología similar a la de los fibroblastos que podían expandirse aún más [69].

El rendimiento de MSCs aislado de PB movilizado descargado y expandido en los matraces en los días 17 y 18 mediante la técnica FMB fue de solo ~ 0,5 %. Este rendimiento fue más bajo que el que han informado previamente para la BM de rata [43]. Sin embargo, este pequeño número de células fue suficiente para permitir el aislamiento y expansión de tales células en la mayoría de las muestras. Las células

aisladas por FMB y sembradas en plástico tenían en su mayoría forma de huso, con una morfología similar a la de los fibroblastos, el mejor rendimiento con la mayor pureza celular se logró cuando el aislamiento celular por FMB se realizó en medio rico en glucosa e inmunofenotípicamente mostraron su naturaleza de troncal mesenquimal. Por el contrario, el número de células aisladas por adherencia plástica convencional que podrían expandirse fue insignificante en todas las muestras analizadas [43].

De Felice y col, también utilizaron la técnica de aislamiento por adherencia plástica. Las CFU-F de PB no fueron detectables antes o después de la administración de G-CSF. Las células obtenidas mediante el aislamiento cuáles no expresaban positivamente los marcadores de superficie para células troncales mesenquimales ni fueron capaces de diferenciarse hacia un linaje mesodérmico. Por otra parte, el G-CSF aumentó impresionantemente (50 veces) los progenitores mesenquimales de médula ósea (CFU-F) [70].

Anz y col, cultivaron sus células en frascos de cultivo. El cBMA (médula ósea tratada con G-CSF) siguió siendo el único producto capaz de producir CFU-F (446 ± 247 /mL) ya que ni el M-PRP (Plasma rico en plaquetas movilizado) ni el PRP (plasma rico en plaquetas) produjeron CFU-F ni antes ni después de la administración de G-CSF fue posible obtener MSCs de PB [71].

Lund y Kassis hicieron énfasis en sus artículos que las posibles causas por las cuales no se pueden obtener una cantidad significativa de MSCs puede estar influenciada por la edad de los donantes y su estado de salud, así como la técnica de recolección de las muestras. Otro problema fue la falta de heterogeneidad de los medios de cultivo y uso de sueros ya que los cuatro estudios incluidos en esta revisión sistemática utilizan diferentes medios de cultivo y sueros: Lund usa medio Iscove's + 20% de FCS, Kassis usa medios ricos en glucosa + 20% FCS y bajos en glucosa + 10% FCS, De Felice usa DMEM + 10% FBS, Anz DMEM/F-12 y los suplementos que cada autor añadió a sus cultivos, en este punto las técnicas de cultivo son completamente diferentes. Otra variación en las técnicas empleadas es el tiempo en cultivo ya que Lund deja las células sin hacer cambio de medio durante 7 días, Kassis por 48 hrs y De Felice entre 24 y 48hrs, esta variación en los tiempos pudo hacer que las células mesenquimales no tuvieran el tiempo de adherirse a la caja de cultivo, también las condiciones que mantienen en cultivo podría ser un factor que modifique los resultados, Kassis manejo condiciones de 37°C y 7% de CO₂ mientras que De Felice uso 37°C y 5% de CO₂.

La variable que posiblemente sea una de las dudas más frecuentes se relaciona a la dosis correcta y el tiempo de tratamiento para inducir buena movilización de MSCs y en este rubro también se encontraron resultados discordantes, por su parte Lund administro 5 µg/kg/día por 3 días y Kassis 10 µg/kg/día por 5 días y ambos obtuvieron células que correspondieron a ser troncales mesenquimales mientras que De Felice quien administro 4 µg/kg/día durante 7 días y Anz que uso 10 µg/kg/día durante 4 días no pudieron obtener células mesenquimales. Los cuatro estudios emplearon diferentes dosis de G-CSF y tiempo de administración, esto puede explicar los resultados completamente opuestos entre sí, por lo que podemos sugerir que las limitaciones se encuentran más en la técnica en cultivo y tratamiento para su obtención.

Kassis y col, están conscientes que se han hecho grandes esfuerzos para examinar técnicas para el aislamiento de MSCs de sangre periférica con métodos adaptados de las técnicas para su aislamiento de médula ósea. Sin embargo, el éxito de este proceso fue controvertido y los resultados hasta ahora fueron controversiales. El hecho de que no todas las muestras de sangre movilizada puedan producir MSCs, incluso con la técnica FMB, puede atribuirse a diferentes factores. Puede estar asociado con la variabilidad en el número de progenitores secretados tras el tratamiento con G-CSF. También puede estar asociado con la edad y el estado de salud del donante y el momento exacto de la aféresis después de la administración de G-CSF. Estos factores deben explorarse más a fondo para mejorar las posibilidades de reclutar MSCs a partir de sangre movilizada [43].

Las diferencias en los fenotipos celulares de las MSCs se pueden atribuir a los métodos mediante los cuales se aíslan y expanden las MSCs, la forma de manipular las células, en particular las densidades de siembra y los suplementos de medios, así como otros componentes de las condiciones de cultivo. Las discrepancias técnicas en los métodos para definir las características de las MSCs impiden interpretaciones generales de los resultados de los laboratorios de células troncales o cualquier efecto beneficioso de las terapias con células troncales observado en ensayos clínicos con una variedad de preparaciones de células troncales [20]. No existe un conjunto de marcadores que identifiquen definitivamente las MSCs. Además, las MSCs que se derivan de diferentes tejidos tienen diferentes expresiones de marcadores de superficie [22]. Es necesaria una técnica que pueda ser reproducible para que se puedan obtener resultados más consistentes y se pueda llegar a respuestas claras y veraces.

Las células de Lund y col, mostraron tener tanto potencial osteogénico como adipogénico aunque los intentos de diferenciación condrogénica solo tuvieron un éxito mínimo, lo que indica que estas células tienen una capacidad más limitada que las células troncales mesenquimales típicas de la médula ósea y su morfología también corresponde a las células aisladas de esta fuente. Para los ensayos de diferenciación osteogénica utilizó medio α MEM + 10% de FCS, DMEM alto en glucosa + 10% de FCS para la diferenciación adipogénica y DMEM alto en glucosa + FBS. También reconoce la dificultad de aislar CFU-F de sangre periférica movilizada utilizando el método estándar actual de adherencia plástica (ya que su tasa de éxito fue solo del 50%). Por tanto esta metodología debería mejorarse ya que esto puede ser una limitación bastante significativa si estos tipos de células se van a considerar alguna vez para estudios clínicos [69]. Para la diferenciación osteogénica Kassis y col, utilizaron medio bajo en glucosa con dexametasona 10^{-9} M, ácido ascórbico 50 μ g/ml y β -glicerofosfato 10 mM. Se cultivaron MSC confluentes con factores de diferenciación durante 21 días con dos intercambios de medio por semana. La diferenciación adipogénica se indujo utilizando el medio basal MesenCult™ complementado con suplementos estimulantes adiposos: 1-metil-3-isobutilxantina, dexametasona 10^{-9} M, insulina 5 mM y 5 mM indometacina. La diferenciación condrogénica se indujo cultivando las células con medio bajo en glucosa que contenía 10 ng/ml de TGF- β 3. Se cultivaron MSCs confluentes con factores de diferenciación durante 14 días con intercambio de medio tres veces por semana. La diferenciación condrogénica se indujo cultivando las células con medio bajo en glucosa que contenía 10 ng/ml de TGF- β 3, se cultivaron MSCs confluentes

con factores de diferenciación durante 14 días con intercambio de medio tres veces por semana.

No es raro que en las revisiones sistemáticas no se encuentre evidencia suficiente para llegar a conclusiones sólidas; esto ocurre por diferentes razones, las más frecuentes son la mala calidad de los estudios, el número reducido de pacientes o que los estudios disponibles no han mostrado beneficios clínicamente relevantes [4]. Las estrategias para superar el obstáculo de lograr números clínicamente relevantes de MSCs incluyen el uso de suplementos de medios de crecimiento como suero, lisados de plaquetas, factores de crecimiento, etc. Sin embargo, es importante destacar que el uso de dichos suplementos se ve obstaculizado actualmente por su costo, degradación en cultivo y, por lo tanto, su bioactividad limitada. Las definiciones actuales de MSCs basadas en marcadores de superficie y/o parámetros de diferenciación hasta ahora han sido incompletas.

Si bien ha habido experimentos que utilizaron la movilización de células troncales basadas en el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en ratones que fueron muy prometedores como los realizados por Deindl y col, 2006 y Orlic y col, 2001, solo unos pocos ensayos en humanos informaron una mejora de la función cardíaca como lo reportó Ince y col, 2005a y Ince y col. 2005b, mientras que los trabajos de Engelmann y col, 2006, Engelmann y col, 2010 y Zohnhofer y col, 2008 no pudieron demostrar efectos beneficiosos [73]. Lo que nuevamente crea una discrepancia en las opiniones respecto a si el G-CSF es un buen movilizador de MSCs. Sin embargo, la administración de MSCs (ya sea por vía intravenosa o por inyección directa en el tejido) ha sido otro problema a resolver ya que no ha producido resultados clínicos consistentes [20]. Por lo tanto, son necesarios más estudios en humanos que comprueben y reproduzcan los resultados obtenidos en modelos animales y encontrar el porqué de la diferencia de resultados, así como estandarizar un protocolo en cuanto a la dosis ideal para una movilización de MSCs exitosa con los menores efectos adversos posibles.

VIII.1 Implicaciones en la investigación

Es importante resaltar lo limitado del número de estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad que se establecieron, el número de pacientes y los protocolos para la administración de G-CSF y el aislamiento y caracterización de MSCs para obtener resultados más consistentes; por lo que es necesario continuar con esta línea de investigación considerando las mismas variables, criterios y unidades de medición, para confirmar los hallazgos.

VIII.2 Limitaciones de la investigación

Algunas de las limitaciones de esta investigación es la falta de datos y estudios que abordan este tema sin un grupo control, así como un protocolo de identificación, aislamiento y cultivo de MSCs ya que los estudios contaban con diferentes metodologías lo que concluyo en la discordancia de opiniones con respecto a los resultados.

IX. Conclusiones

Aún es un hecho controversial el uso de G-CSF y su efecto como movilizador de MSCs de médula ósea a sangre periférica en adultos clínicamente sanos, ya que hay discrepancias entre los autores de si las células que se movilizan son realmente MSCs o si se puede movilizar y aislar una cantidad significativa de estas células.

X. Perspectivas

La síntesis de los estudios que se realizó, mostró el vacío de información que hay respecto al tema de movilización de MSCs por G-CSF en pacientes sanos hasta el año 2021, el siguiente paso a tomar es continuar con este tipo de estrategias en los años subsecuentes para condensar la nueva información que surge año con año, ya que este tema está cobrando mucha relevancia en el sector clínico por su gran potencial como terapia. Al mismo tiempo las RS serian más conocidas y se realizarían con mayor frecuencia si más grupos de trabajo incorporan esta estrategia documental.

XI. Referencias

1. Portney LG , Watkins MP. Systematic Reviews and Meta-analysis, in Foundation of Clinical Research. Applications to practice, M. Cohen, Editor, Julie Levin Alexander: New Jersey, USA; 2009.p. 357-381.
2. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. Acta Med Peru. 2019;36(2):157-169
3. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis.Urol.Colomb.2015;24(1):28–34.
4. Villasís-Keever MA, Rendón-Macías ME, García H, Miranda-Novales MG, Escamilla-Núñez A. La revisión sistemática y el metaanálisis como herramienta de apoyo para la clínica y la investigación. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):62-72
5. Torres de Galvis Y, Manrique Hernández RD. Revisiones sistemáticas: su metodología y aplicaciones. CES Med. 2000;14(2):57–83
6. Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. Aula Abierta. 2010;38(2):53–64.
7. Yepes-Núñez JJ, Urrutia G, Romero Garcia M, Alonso-Fernández S. La declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para informar revisionessistemáticas. Rev Esp Cardiol. 2021. 74(9):790-799.
8. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
9. Julio SM. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. Univ Oviedo. 2010;38(2):53–64.
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
11. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. CIR ESP. 2013; 91(3):149-155.
12. Sacks, HS, et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med, 1987; 316(8)
13. Ferreira GI, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. Rev Esp Cardiol. 2011; 64 (8): 688-696.
14. Baladia E, Martínez-Rodríguez R. Sesgo de publicación: ¿qué pueden hacer las revistas científicas? Rev Española Nutr Humana y Dietética. 2015;19(3):130.
15. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Investigación clínica XXIII. Del juicio

- clínico a los metaanálisis [Clinical research XXIII. From clinical judgment to meta-analyses]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(5):558-565
16. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68. doi:10.1186/s13287-019-1165-5.
 17. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration.* 2013;85(1):3-10. doi:10.1159/000345615.
 18. Mosquera-Perez R, Fernández-Olavarria A, Diaz-Sanchez RM, Gutierrez-Perez JL, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D. Stem cells and oral surgery: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(12):e1181-e1189. doi: 10.4317/jced.56571.
 19. Vasanthan J, Gurusamy N, Rajasingh S, Sigamani V, Kirankumar S, Thomas EL, Rajasingh J. Role of Human Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Therapy. *Cells.* 2020;10(1):54. doi: 10.3390/cells10010054.
 20. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2173-2185. doi: 10.1002/sctm.17-0129.
 21. Bahsoun S, Coopman K, Akam EC. The impact of cryopreservation on bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a systematic review. *J Transl Med.* 2019;17(1):397. doi: 10.1186/s12967-019-02136-7.
 22. Wang J, Chen Z, Sun M, Xu H, Gao Y, Liu J, Li M. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell.* 2020;64:101330. doi:10.1016/j.tice.2020.101330.
 23. Espinoza F, Aliaga F, Crawford PL. Escenario actual y perspectivas de la terapia con células madre mesenquimales en medicina intensiva. *Revista médica de Chile.* 2016;144(2) 222-231
 24. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells.* 2019;8(8):784. doi: 10.3390/cells8080784
 25. Yosupov N, Haimov H, Juodzbaly G. Mobilization, Isolation and Characterization of Stem Cells from Peripheral Blood: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2017;8(1):e1. doi: 10.5037/jomr.2017.8101.
 26. Hernández R, Jiménez-Luna C, Perales-Adán J, Perazzoli G, Melguizo C, Prados J. Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells towards Neuronal Lineage: Clinical Trials in Nervous System Disorders. *Biomol Ther (Seoul).* 2020;28(1):34-44. doi: 10.4062/biomolther.2019.065.
 27. Cuesta-Gomez N, Graham GJ, Campbell JDM. Chemokines and their receptors: predictors of the therapeutic potential of mesenchymal stromal cells. *J Transl Med.* 2021;19(1):156. doi: 10.1186/s12967-021-02822-5.
 28. Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, de la Cuétara-Bernal K, Marsán-Suárez V, Sánchez Segura M, Macías-Abraham C. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(1):16-23.

29. Kim J, Kim NK, Park SR, Choi BH. GM-CSF Enhances Mobilization of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells via a CXCR4-Medicated Mechanism. *Tissue Eng Regen Med.* 2018;16(1):59-68. doi:10.1007/s13770-018-0163-5.
30. Mizukami A, Swiech K. Mesenchymal Stromal Cells: From Discovery to Manufacturing and Commercialization. *Stem Cells Int.* 2018;2018:4083921. doi: 10.1155/2018/4083921.
31. Lyahyai J, Mediano DR, Ranera B, Sanz A, Remacha AR, Bolea R, Zaragoza P, Rodellar C, Martín-Burriel I. Isolation and characterization of ovine mesenchymal stem cells derived from peripheral blood. *BMC Vet Res.* 2012;8:169. doi: 10.1186/1746-6148-8-169.
32. Saud B, Malla R, Shrestha K. A Review on the Effect of Plant Extract on Mesenchymal Stem Cell Proliferation and Differentiation. *Stem Cells Int.* 2019;2019:7513404. doi: 10.1155/2019/7513404.
33. Escobar CH. Células madre mesenquimales para la regeneración de tejidos: ¿Por qué siguen siendo una promesa sin cumplir? *Revista Repertorio De Medicina y cirugía,* 2018;27(3)145-154.
34. Sharma RR, Pollock K, Hubel A, McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. *Transfusion.* 2014;54(5):1418-1437. doi: 10.1111/trf.12421.
35. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 2018;22(6):824-833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
36. Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. *Arch Med Res.* 2021;52(1):93-101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006.
37. Yang Z, Li H, Yuan Z, Fu L, Jiang S, Gao C, et al . Endogenous cell recruitment strategy for articular cartilage regeneration. *Acta Biomater.* 2020;114:31-52. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.008.
38. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011;20(1):5-14. doi: 10.3727/096368910X.
39. Kitaori T, Ito H, Schwarz EM, Tsutsumi R, Yoshitomi H, Oishi S, et al. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):813-823. doi: 10.1002/art.24330.
40. Pitchford SC, Furze RC, Jones CP, Wengner AM, Rankin SM. Differential mobilization of subsets of progenitor cells from the bone marrow. *Cell Stem Cell.* 2009;4(1):62-72. doi: 10.1016/j.stem.2008.10.017.
41. Ji JF, He BP, Dheen ST, Tay SS. Interactions of chemokines and chemokine receptors mediate the migration of mesenchymal stem cells to the impaired site in the brain after hypoglossal nerve injury. *Stem Cells.* 2004;22(3):415-427. doi: 10.1634/stemcells.22-3-415
42. Wang Y, Sun Y, Yang XY, Ji SZ, Han S, Xia ZF. Mobilised bone marrow-derived cells accelerate wound healing. *Int Wound J.* 2013;10(4):473-479. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01007.x.

43. Kassis I, Zangi L, Rivkin R, Levdansky L, Samuel S, Marx G, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(10):967-976. doi:10.1038/sj.bmt.1705358
44. Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J.* 2005;26(18):1838-1845. doi:10.1093/eurheartj/ehi289.
45. Salama H, Zekri AR, Medhat E, Al Alim SA, Ahmed OS, Bahnassy AA, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(3):70. doi:10.1186/scrt459.
46. Schmidt A, Ladage D, Schinköthe T, Klausmann U, Ulrichs C, Klinz FJ, et al. Basic fibroblast growth factor controls migration in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24(7):1750-1758. doi:10.1634/stemcells.2005-0191
47. Khan M, Mohsin S, Khan S, Riazuddin S. Lin-c-kit(+) BM-derived stem cells repair Infarcted Heart. *J Stem Cells Regen Med.* 2010;6(1):15-25. doi:10.46582/jsrm.0601004.
48. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(18):10344-10349. doi:10.1073/pnas.181177898.
49. Li J, Huang Z, Li B, Zhang Z, Liu L. Mobilization of Transplanted Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Erythropoietin Facilitates the Reconstruction of Segmental Bone Defect. *Stem Cells Int.* 2019;2019:5750967. doi: 10.1155/2019/5750967.
50. Dhar M, Neilsen N, Beatty K, Eaker S, Adair H, Geiser D. Equine peripheral blood-derived mesenchymal stem cells: isolation, identification, trilineage differentiation and effect of hyperbaric oxygen treatment. *Equine Vet J.* 2012;44(5):600-605. doi:10.1111/j.2042-3306.2011.00536.x.
51. Aerts-Kaya F, Kilic E, Köse S, Aydin G, Cagnan I, Kuskonmaz B, et al. G-CSF treatment of healthy pediatric donors affects their hematopoietic microenvironment through changes in bone marrow plasma cytokines and stromal cells. *Cytokine.* 2021;139:155407. doi:10.1016/j.cyto.2020.155407
52. Schreier C, Rothmiller S, Scherer MA, Rummel C, Steinritz D, Thiermann H, Schmidt A. Mobilization of human mesenchymal stem cells through different cytokines and growth factors after their immobilization by sulfur mustard. *Toxicol Lett.* 2018 Sep 1;293:105-111. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.02.011.
53. Ringe J, Strassburg S, Neumann K, Endres M, Notter M, Burmester GR, Kaps C, Sittinger M. Towards in situ tissue repair: human mesenchymal stem cells express chemokine receptors CXCR1, CXCR2 and CCR2, and migrate upon stimulation with CXCL8 but not CCL2. *J Cell Biochem.* 2007 May 1;101(1):135-146. doi: 10.1002/jcb.21172.

54. Mishima Y., Lotz M. A14 chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Osteoarthr. Cartil.* 2008;16:S19. doi: 10.1016/S1063-4584(08)60060-6
55. Raheja LF, Genetos DC, Yellowley CE. Hypoxic osteocytes recruit human MSCs through an OPN/CD44-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Feb 22;366(4):1061-1066. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.076.
56. Li Y, Yu X, Lin S, Li X, Zhang S, Song YH. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 May 11;356(3):780-784. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.03.049.
57. Forte G, Minieri M, Cossa P, Antenucci D, Sala M, Gnocchi V, Fiaccavento R, Carotenuto F, De Vito P, Baldini PM, Prat M, Di Nardo P. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. *Stem Cells.* 2006 Jan;24(1):23-33. doi: 10.1634/stemcells.2004-0176.
58. Li Q, Zhang A, Tao C, Li X, Jin P. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441(3):675-680. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.071.
59. Fruehauf S, Zeller WJ, Calandra G. (Eds). 2012. Novel Developments in Stem Cell Mobilization. doi:10.1007/978-1-4614-1960-0
60. Wright CR, Ward AC, Russell AP. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Potential Application for Skeletal Muscle Repair and Regeneration. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:7517350. doi: 10.1155/2017/7517350.
61. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295-308. doi:10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
62. Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! *Growth Factors.* 2005;23(1):33-41. doi:10.1080/08977190500055836
63. Yuan S, Wang S. How do we mobilize and collect autologous peripheral blood stem cells? *Transfusion.* 2017;57(1):13-23. doi:10.1111/trf.13868
64. Rady D, Abbass MMS, El-Rashidy AA, El Moshy S, Radwan IA, Dörfer CE, et al. Mesenchymal Stem/Progenitor Cells: The Prospect of Human Clinical Translation. *Stem Cells Int.* 2020;2020:8837654. doi:10.1155/2020/8837654
65. Edgar L, Pu T, Porter B, Aziz JM, La Pointe C, Asthana A, Orlando G. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Br J Surg.* 2020 Jun;107(7):793-800. doi: 10.1002/bjs.11686.
66. Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2011;2:403-430. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257
67. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews

- Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777. A
68. Review Manager (RevMan). Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration;2014. Available from: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>
69. Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. Granulocyte colony-stimulating factor mobilized CFU-F can be found in the peripheral blood but have limited expansion potential. *Haematologica.* 2008;93(6):908-912. doi: 10.3324/haematol.12384.
70. De Felice L, Agostini F, Suriano C, Fraboni D, Gregorj C, Tirindelli MC, Picardi A, Santarone S, Di Piazza F, Di Bartolomeo P, Arcese W. Hematopoietic, Mesenchymal, and Immune Cells Are More Enhanced in Bone Marrow than in Peripheral Blood from Granulocyte Colony-Stimulating Factor Primed Healthy Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1758-1764. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.06.024.
71. Anz AW, Matuska A, Edison JL, Abdullah SF, Dekker TJ, Plummer HA, Brock KV, Goodlett MD. Quantification and Qualification of Stem Cells From Blood After Mobilization With Filgrastim, and Concentration Using a Platelet-Rich Plasma System. *Arthroscopy.* 2020;36(11):2911-2918. doi: 10.1016/j.arthro.2020.07.005.
72. Koestenbauer S, Zisch A, Dohr G, Zech NH. Protocols for hematopoietic stem cell expansion from umbilical cord blood. *Cell Transplant.* 2009;18(10):1059-1068. doi: 10.3727/096368909X471288.
73. Theiss HD, Vallaster M, Rischpler C, Krieg L, Zaruba MM, Brunner S, Vanchev Y, Fischer R, Gröbner M, Huber B, Wollenweber T, Assmann G, Mueller-Hoecker J, Hacker M, Franz WM. Dual stem cell therapy after myocardial infarction acts specifically by enhanced homing via the SDF-1/CXCR4 axis. *Stem Cell Res.* 2011;7(3):244-255. doi: 10.1016/j.scr.2011.05.003.

XII.Anexos

I.Formato ROBINS-I



Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas
Proyecto PAPIME PE203421

VALORACIÓN DE SESGO PARA ESTUDIOS CUASIEXPERIMENTALES (Robins-1) Datos requeridos para el análisis en software RevMan

Número de registro:

Autor año:

Título:

Dominios

	SI	P	NO
D1. Sesgo debido a confusores	()	()	()
D2. Sesgo debido a la selección de participantes	()	()	()
D3. Sesgo en la clasificación de intervenciones	()	()	()
D4. Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	()	()	()
D.5. Sesgo debido a la falta de datos	()	()	()
D.6. Sesgo en la medición de resultados	()	()	()
D.7. Sesgo en la selección de los resultados informados.	()	()	()



Lista de verificación PRISMA 2009

II. Lista de verificación PRISMA

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	7
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	9
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	9
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	31
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	31
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	31-32
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	32-32
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	32

Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	33
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	32
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	33
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	33
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	36

III. Lista de artículos descartados

Autor	Título	Motivo de exclusión
Jin FY, Qiu LG, Li QC, Meng HX, Wang YF, Yu Z, Li Q, Han JL. (2006)	[The effect of matrix metalloproteinase-9 in granulocyte colony stimulation factor-induced stem cell mobilization]	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Cashen A, Lopez S, Gao F, Calandra G, MacFarland R, Badel K, DiPersio J. (2008)	A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Maruyama K, Tsuji K, Tanaka R, Yamada K, Kodera Y, Nakahata T. (1998)	Characterization of peripheral blood progenitor cells mobilized by nartogristim (N-terminal replaced granulocyte colony-stimulating factor) in normal volunteers	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Schimieguel DM, Dominato JA, Zattar KC, Silva MR, de Souza MK, Nader HB, Borelli P, de Oliveira JS. (2009)	Does mobilization for autologous stem cell transplantation damage stromal layer formation?	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Kawano Y, Kobune M, Chiba H, Nakamura K, Takimoto R, Takada K, Ito Y, Kato J, Hamada H, Niitsu Y. (2006)	Ex vivo expansion of G-CSF-mobilized peripheral blood CD133+ progenitor cells on coculture with human stromal cells	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Roecklein BA, Reems J, Rowley S, Torok-Storb B. (1998)	Ex vivo expansion of immature 4-hydroperoxycyclophosphamide-resistant progenitor cells from G-CSF-mobilized peripheral blood	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Oelschlaegel U, Bornhauser M, Boxberger S, Kroschinsky F, Illmer T, Hoelig K, Calandra G, Ehninger G, Platzbecker U. (2007)	Kinetics of CXCR-4 and adhesion molecule expression during autologous stem cell mobilisation with G-CSF plus AMD3100 in patients with multiple myeloma	Movilización de células troncales hematopoyéticas
López-Holgado N, Pata C, Villarón E, Sánchez-Guijo F, Alberca M, Martín A, Corral M, Sánchez-Abarca I, Pérez-Simón JA, San Miguel JF, del Cañizo MC. (2005)	Long-term bone marrow culture data are the most powerful predictor of peripheral blood progenitor cell mobilization in healthy donors	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Prosper F, Stroncek D, McCarthy JB, Verfaillie CM. (1998)	Mobilization and homing of peripheral blood progenitors is related to reversible downregulation of alpha4 beta1 integrin expression and function	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Wojakowski W, Tendra M, Michałowska A, Majka M, Kucia M, Maślankiewicz K, Wyderka R, Ochała A, Ratajczak MZ. (2004)	Mobilization of CD34/CXCR4+, CD34/CD117+, c-met+ stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac, muscle, and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Forte D, Sollazzo D, Barone M, Allegri M, di Martella Orsi A, Romano M, Sinigaglia B, Auteri G, Vianelli N, Cavo M, Palandri F, Catani L. (2018)	Mobilized Peripheral Blood versus Cord Blood: Insight into the Distinct Role of Proinflammatory Cytokines on Survival, Clonogenic Ability, and Migration of CD34(+) Cells	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Greinix HT, Worel N. (2009)	New agents for mobilizing peripheral blood stem cells	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Kozuka T, Ishimaru F, Fujii K, Masuda K, Kaneda K, Imai T, Fujii N, Ishikura H, Hongo	Plasma stromal cell-derived factor-1 during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization	Movilización de células troncales hematopoyéticas

S, Watanabe T, Shinagawa K, Ikeda K, Niiya K, Harada M, Tanimoto M. (2003)		
Gattillo S, Markt S, Rizzo L, Malato S, Malabarba L, Coppola M, Assanelli A, Milani R, De Freitas T, Corti C, Bellio L, Ciceri F. (2015)	Plerixafor on demand in ten healthy family donors as a rescue strategy to achieve an adequate graft for stem cell transplantation	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Carion A, Benboubker L, Hérault O, Roingard F, Degenne M, Senecal D, Desbois I, Colombat P, Charbord P, Binet C, Domenech J. (2003).	Stromal-derived factor 1 and matrix metalloproteinase 9 levels in bone marrow and peripheral blood of patients mobilized by granulocyte colony-stimulating factor and chemotherapy. Relationship with mobilizing capacity of haematopoietic progenitor cells	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Petit, I., Ponomaryov, T., Zipori, D., Tsvee, L. (2002)	G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Kozuka, T; Ishimaru, F; Fujii, K; Masuda, K; Kaneda, K; Imai, T; Fujii, N; Ishikura, H; Hongo, S; Watanabe, T; Shinagawa, K; Ikeda, K; Niiya, K; Harada, M; Tanimoto, M (2003)	Plasma stromal cell-derived factor-1 during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization.	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Lysák, D., Hrabětová, M., Vrzalová, J., Koza, V., Navrátilová, J., Svoboda, T., Jungová, A., Topolčan, O. (2011)	Changes of cytokine levels during granulocyte-colony-stimulating factor stem cell mobilization in healthy donors: Association with mobilization efficiency and potential predictive significance	Movilización de células troncales hematopoyéticas
Harms B, Burdach S, Goebel U, Schneider EM. (1995)	Mixed haematopoietic colony formation via immature blast cell clusters on foetal mesenchymal cell layers distinguishes stem cells from peripheral blood, cord blood, bone marrow and blood stem cells mobilized by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF
Cheng, S.-L., Lin, C.-H., Yao, C.-L. (2017)	Mesenchymal Stem Cell Administration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: State of the Science	Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF
Ratajczak, J.; Zuba-Surma, E.; Paczkowska, E.; Kucia, M.; Nowacki, P.; Ratajczak, M. Z. (2011)	STEM CELLS FOR NEURAL REGENERATION - A POTENTIAL APPLICATION OF VERY SMALL EMBRYONIC-LIKE STEM CELLS	Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF
Gilevich IV, Fedorenko TV, Pashkova IA, Porkhanov VA, Chekhonin VP. (2017)	Effects of Growth Factors on Mobilization of Mesenchymal Stem Cells	Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF
Lazarus, H.M., Haynesworth, S.E., Gerson, S.L., Caplan, A.I. (1997)	Human bone marrow-derived mesenchymal (stromal) progenitor cells (MPCs) cannot be recovered from peripheral blood progenitor cell collections	Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF
Tvedt THA, Melve GK, Tsykunova G, Ahmed AB, Brenner AK, Bruserud Ø.	Immunological Heterogeneity of Healthy Peripheral Blood Stem Cell Donors-Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on	Estudios con administración de factores movilizadores de MSCs, en

(2018)	Inflammatory Responses	combinación con otros compuestos o diferentes a G-CSF
Liu R, Ratajczak MZ. (2012)	Enumeration of very small embryonic-like stem cells in peripheral blood	Revisión narrativa
Hopman, R.K., DiPersio, J.F. (2014)	Advances in stem cell mobilization	Revisión narrativa
Zhang, C., Zhang, X., Chen, X.-H. (2013)	Cellular mechanism for granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of graft-versus-host disease in combined bone marrow and peripheral blood transplantation for hematological malignancies: The composition in collection	Revisión narrativa
Ricart, E. (2012)	Current status of mesenchymal stem cell therapy and bone marrow transplantation in IBD	Revisión narrativa
Kurdi, M., Booz, G.W. (2007)	G-CSF-based stem cell therapy for the heart--unresolved issues part B: Stem cells, engraftment, transdifferentiation, and bioengineering.	Revisión narrativa
Elfenbein, G.J. (2005)	Granulocyte-colony stimulating factor primed bone marrow and granulocyte-colony stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells are equivalent for engraftment: Which to choose?	Revisión narrativa
Xiong, Y.-Y., Fan, Q., Huang, F., Zhang, Y., Wang, Y., Chen, X.-Y., Fan, Z.-P., Zhou, H.-S., Xiao, Y., Xu, X.-J., Dai, M., Xu, N., Sun, J., Xiang, P., Huang, X.-J., Liu, Q.-F. (2014)	Mesenchymal stem cells versus mesenchymal stem cells combined with cord blood for engraftment failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation: A pilot prospective, open-label, randomized trial	Revisión narrativa
Rankin, Sara M. (2012)	Chemokines and adult bone marrow stem cells	Revisión narrativa
Kwak, Kyeong-Ah; Lee, Seung-Pyo; Yang, Jin-Young; Park, Young-Seok (2018)	Current Perspectives regarding Stem Cell-Based Therapy for Alzheimer's Disease	Revisión narrativa
YEUNG A W H; YEUNG K J	Preparing different populations of peripheral blood cell by mobilization and collection involves administering combination of growth factor and hormone with cell fusion inhibitor compound, without using granulocyte colony-stimulating factor	Revisión narrativa
Ripa, Rasmus Sejersten (2012)	Granulocyte-Colony Stimulating Factor Therapy to Induce Neovascularization in Ischemic Heart Disease	Revisión narrativa
Zhang C, Zhang X, Chen XH. (2011)	Granulocyte-colony stimulating factor-mobilized mesenchymal stem cells: A new resource for rapid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation	Revisión narrativa
Ponte AL, Ribeiro-Fleury T, Chabot V, Gouilleux F, Langonné A, Hérault O, Charbord P, Domenech J. (2012)	Granulocyte-colony-stimulating factor stimulation of bone marrow mesenchymal stromal cells promotes CD34+ cell migration via a matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism	Diferente fuente de obtención de MSCs
Li XH, Gao CJ, Da WM, Cao YB, Wang ZH, Xu LX, Wu YM, Liu B, Liu ZY, Yan B, Li SW, Yang XL, Wu XX, Han ZC. (2014)	Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia	Diferente fuente de obtención de MSCs
Fang B, Song YP, Li N, Li J, Han Q, Zhao RC. (2009)	Resolution of refractory chronic autoimmune thrombocytopenic purpura following mesenchymal stem cell transplantation: a case report	Diferente fuente de obtención de MSCs

Ok Bozkaya, Ikbal; Azik, Fatih; Tavail, Betul; Koksai, Yasin; Ozguner, Meltem; Tunc, Bahattin; Uckan Cetinkaya, Duygu (2015)	The Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Immune-Modulatory Cytokines in the Bone Marrow Microenvironment and Mesenchymal Stem Cells of Healthy Donors.	Diferente fuente de obtención de MSCs
Gidáli J, László E, Halm G, Fehér I. (2002)	Blast colony-forming cell binding from CML bone marrow, or blood, on stromal layers pretreated with G-CSF or SCF	No cumplieron con los criterios de inclusión
Jialal I, Fadini GP, Pollock K, Devaraj S. (2010)	Circulating levels of endothelial progenitor cell mobilizing factors in the metabolic syndrome	No cumplieron con los criterios de inclusión
Wang H, Wang Z, Xue M, Liu J, Yan H, Guo Z. (2010)	Co-transfusion of haplo-identical hematopoietic and mesenchymal stromal cells to treat a patient with severe aplastic	No cumplieron con los criterios de inclusión
Wang H, Yan H, Wang Z, Zhu L, Liu J, Guo Z. (2012)	Cotransplantation of allogeneic mesenchymal and hematopoietic stem cells in children with aplastic anemia	No cumplieron con los criterios de inclusión
Fernández M, Simon V, Herrera G, Cao C, Del Favero H, Minguell JJ. (1997)	Detection of stromal cells in peripheral blood progenitor cell collections from breast cancer patients	No cumplieron con los criterios de inclusión
Bhansali A, Asokumar P, Walia R, Bhansali S, Gupta V, Jain A, Sachdeva N, Sharma RR, Marwaha N, Khandelwal N. (2014)	Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study	No cumplieron con los criterios de inclusión
Mohammadzadeh L, Samedanifard SH, Keshavarzi A, Alimoghaddam K, Larijani B, Ghavamzadeh A, Ahmadi AS, Shojaeifard A, Ostadali MR, Sharifi AM, Amini MR, Mahmoudian A, Fakhraei H, Aalaa M, Mohajeri-Tehrani MR. (2013)	Therapeutic outcomes of transplanting autologous granulocyte colony-stimulating factor-mobilised peripheral mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischaemia	No cumplieron con los criterios de inclusión
Fang, B., Song, Y., Li, N., Li, J., Zhao, R.C. (2008)	Cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells to reduce the risk of graft failure in a patient with refractory severe aplastic anemia	No cumplieron con los criterios de inclusión
Chih, S., Macdonald, P.S., McCrohon, J.A., Ma, D., Moore, J., Feneley, M.P., Law, M., Kovacic, J.C., Graham, R.M. (2012)	Granulocyte colony stimulating factor in chronic angina to stimulate neovascularisation: A placebo controlled crossover trial	No cumplieron con los criterios de inclusión
Langenberg, M.H.G., Nijkamp, M.W., Roodhart, J.M.L., Snoeren, N., Tang, T., Shaked, Y., Van Hillegersberg, R., Witteveen, P.O., Vermaat, J.S.P., Kranenburg, O., Kerbel, R.S., Medema, R.H., Borel Rinkes, I.H.M., Voest, E.E. (2010)	Liver surgery induces an immediate mobilization of progenitor cells in liver cancer patients: A potential role for G-CSF	No cumplieron con los criterios de inclusión
Teusink, A., Pinkard, S., Davies, S., Mueller, M., Jodele, S. (2016)	Plerixafor is safe and efficacious for mobilization of peripheral blood stem cells in pediatric patients	No cumplieron con los criterios de inclusión
Maksimov, A V; Kiasov, A P; Plotnikov, M V; Maianskaia, S D; Shamsutdinova, I I; Gazizov, I M; Mavlikeev, M O (2011)	[Outcomes of using autologous peripheral-blood stem cells in patients with chronic lower arterial insufficiency].	No cumplieron con los criterios de inclusión
Ahn, So Yoon; Chang, Yun Sil; Sung, Se In; Park, Won Soon (2018)	Mesenchymal Stem Cells for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Phase I Dose-Escalation Clinical Trial.	No cumplieron con los criterios de inclusión

Nafar, Mohsen; Parvin, Mahmoud; Sadeghi, Pejman; Ghorashian, Mohammed; Soleimani, Masoud; Tabibi, Ali; Nouralizadeh, Akbar; Amir Khanlou, Saeid; Barzi, Farnaz; Alipour, Behrang (2010)	Effects of Stem Cells and Granulocyte Colony Stimulating Factor on Reperfusion Injury	No cumplieron con los criterios de inclusión
Herrmann, Marietta; Verrier, Sophie; Alini, Mauro (2015)	Strategies to stimulate mobilization and homing of endogenous stem and progenitor cells for bone tissue repair	No cumplieron con los criterios de inclusión
Leone, Antonio Maria; D'Amario, Domenico; Teofili, Luciana; Basile, Eloisa; Cannata, Francesco; Graziani, Francesca; Marzilli, Mario; Russo, Antonio Matteo; Tarantini, Giuseppe; Ceconi, Claudio; Leone, Giuseppe; Trani, Carlo; Rebuzzi, Antonio Giuseppe; Crea, Filippo (2016)	The combined effect of subcutaneous granulocyte- colony stimulating factor and myocardial contrast echocardiography with intravenous infusion of sulfur hexafluoride on post-infarction left ventricular function, the RIGENERA 2.0 trial: study protocol for a randomized controlled trial	No cumplieron con los criterios de inclusión
Ripa RS, Haack-Sørensen M, Wang Y, Jørgensen E, Mortensen S, Bindslev L, Friis T, Kastrup J. (2007)	Bone marrow derived mesenchymal cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor after acute myocardial infarction: results from the Stem Cells in Myocardial Infarction (STEMMI) trial	No cumplieron con los criterios de inclusión
Nakayama, H.; Iohara, K.; Hayashi, Y.; Okuwa, Y.; Kurita, K.; Nakashima, M. (2017)	Enhanced regeneration potential of mobilized dental pulp stem cells from immature teeth	No cumplieron con los criterios de inclusión
Salama H, Zekri AR, Medhat E, Al Alim SA, Ahmed OS, Bahnassy AA, Lotfy MM, Ahmed R, Musa S. (2014)	Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease	No cumplieron con los criterios de inclusión
Zayed M, Iohara K, Watanabe H, Ishikawa M, Tominaga M, Nakashima M.(2021)	Characterization of stable hypoxia-preconditioned dental pulp stem cells compared with mobilized dental pulp stem cells for application for pulp regenerative therapy	Estudios en animales
Huber, B.C., Beetz, N.L., Laskowski, A., Ziegler, T., Grabmaier, U., Kupatt, C., Herbach, N., Wanke, R., Franz, W.-M., Massberg, S., Brunner, S. (2015)	Attenuation of cardiac hypertrophy by G-CSF is associated with enhanced migration of bone marrow-derived cells	Estudios en animales
Jin, D.K., Shido, K., Kopp, H.-G., Petit, I., Shmelkov, S.V., Young, L.M., Hooper, A.T., Amano, H., AVECILLA, S.T., Heissig, B., Hattori, K., Zhang, F., Hicklin, D.J., Wu, Y., Zhu, Z., Dunn, A., Salari, H., Werb, Z., Hackett, N.R., Crystal, R.G., Lyden, D., Rafii, S. (2006)	Cytokine-mediated deployment of SDF-1 induces revascularization through recruitment of CXCR4+ hemangiocytes	Estudios en animales
Paul, A.J., Momier, D., Boukhechba, F., Michiels, J.-F., Lagadec, P., Rochet, N. (2015)	Effect of G-CSF on the osteoinductive property of a BCP/blood clot composite	Estudios en animales
Chang, Y.-C., Shyu, W.-C., Lin, S.-Z., Li, H. (2007)	Regenerative therapy for stroke	Estudios en animales

Garcia, Nadja Pinto; de Leon, Elisa Brosina; da Costa, Allyson Guimarães; Tarragá, Andréa Monteiro; Pimentel, João Paulo; Fraporti, Liziara; de Araujo, Fernanda Fortes; Campos, Fernanda Magalhães Freire; Teixeira-Carvalho, Andréa; Martins-Filho, Olindo Assis; Malheiro, Adriana (2015)	Kinetics of mesenchymal and hematopoietic stem cells mobilization by G-CSF and its impact on the cytokine microenvironment in primary cultures.	Estudios en animales
Chen, Long; Zhang, Qian; Chen, Qin-Hua; Ran, Feng-Yin; Yu, Li-Mei; Liu, Xiu; Fu, Qiang; Song, Gong-Yu; Tang, Jun-Ming; Zhang, Tao (2019)	Combination of G-CSF and AMD3100 Improves the Anti-inflammatory Effect of Mesenchymal Stem Cells on Inducing M2 Polarization of Macrophages Through NF-kappa B-IL1RA Signaling Pathway	Estudios en animales
Wang, YG; Haider, HK; Ahmed, N; Brown, J; Uemura, R; Xu, MF; Sharif, S; Salim, A; Shujaat, S; Jiang, SJ; Ge, RW; Ashraf, M (2005)	Combining pharmacological mobilization of bone marrow stem cells with intramyocardial injection of genetically modulated mesenchymal stem cells over expressing VEGF for cardiac repair	Estudios en animales
Minamino, K; Adachi, Y; Okigaki, M; Ito, H; Togawa, Y; Fujita, K; Tomita, M; Suzuki, Y; Zhang, YM; Iwasaki, M; Nakano, K; Koike, Y; Matsubara, H; Iwasaka, T; Matsumura, M; Ikehara, S (2005)	Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), as well as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), accelerates neovascularization	Estudios en animales
Balseanu, Adrian Tudor; Buga, Ana-Maria; Catalin, Bogdan; Wagner, Daniel-Christoph; Boltze, Johannes; Zagrean, Ana-Maria; Reymann, Klaus; Schaebitz, Wolf; Popa-Wagner, Aurel (2014)	Multimodal approaches for regenerative stroke therapies: combination of granulocyte colony-stimulating factor with bone marrow mesenchymal stem cells is not superior to G-CSF alone	Estudios en animales
Nakashima, Misako; Iohara, Koichiro (2017)	Recent Progress in Translation from Bench to a Pilot Clinical Study on Total Pulp Regeneration	Estudios en animales
Vallabhaneni, Krishna C.; Tkachuk, Sergey; Kiyani, Yulia; Shushakova, Nelli; Haller, Hermann; Dumler, Inna; Eden, Gabriele (2011)	Urokinase receptor mediates mobilization, migration, and differentiation of mesenchymal stem cells	Estudios en animales
Du, Hongling; Naqvi, Hanyia; Taylor, Hugh S. (2012)	Ischemia/Reperfusion Injury Promotes and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Inhibits Migration of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium	Estudios en animales
Dygai, A.M., Zyuz'kov, G.N., Zhdanov, V.V., Udut, E.V., Miroshnichenko, L.A., Simanina, E.V., Khrichkova, T.Y., Minakova, M.Y., Madonov, P.G. (2013)	Specific Activity of Electron-Beam Synthesis Immobilized Hyaluronidase on G-CSF Induced Mobilization of Bone Marrow Progenitor Cells	Estudios en animales
Dygai, A.M., Zyuz'kov, G.N., Zhdanov, V.V., Udut, V.V., Artamonov, A.V., Bekarev, A.A., Minakova, M.Y. (2013)	Immobilized using nanotechnology of electron-beam synthesis regulators of progenitor cells functions: Remedies of new generation for regenerative medicine	No encontrados
Meng, X.-G., Zhu, S.-W., Gao, H., Li, Y.-Z.,	Treatment of cerebral infarction using autologous marrow mesenchymal	No encontrados

Shi, Q., Hou, H.-S., Li, D. (2009)	stem cells transplantation: A six-month follow-up	
Wang, Y.; Ripa, R. A. S. M. U. S.; Jorgensen, E. R. I. K.; Hesse, B. I. R. G. E.; Mortense, S. T. E. E. N.; Kastrup, J. E. N. S. (2006)	Mesenchymal and haematopoietic stem cell mobilization by G-CSF and VEGF gene therapy in patients with stable severe angina pectoris	No encontrados
MARASCO W; MEDICETTY S; JIANG Y	Obtaining peripheral blood-derived human mesenchymal stem cells (MSCs) from subject, comprises administering e.g. granulocyte colony-stimulating factor, obtaining population of MSCs from peripheral blood sample, and separating human MSCs	No encontrados